

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

Wann sind Myalgien eine Myositis? Auswertung klinischer und histologischer Daten von 449 Patienten aus der Muskeldatenbank der Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Daniel Lehnhoff
aus Reinbek

Hamburg 2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 08.02.2013

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof Dr. C. Gerloff

Prüfungsausschuss, 2 Gutachter/in: Prof Dr. A. Münchau

Prüfungsausschuss, 3 Gutachter/in: Prof Dr. W. Rütter

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Einführung	5
1.2 Entzündliche Muskelerkrankungen	6
1.3 Myalgien	8
2 Fragestellung	12
3 Material und Methoden	13
3.1 Patientenkollektiv	13
3.2 Datenerhebung	13
3.3 Muskelbiopsien	18
3.4 Histologische Diagnosekriterien der Myopathien	19
3.5 Statistische Analyse	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Auflistung der Muskelbiopsiebefunde	31
4.2 Univariate Analyse der Patientendaten	33
4.3 Bivariate Analyse der Patientendaten in Bezug auf den Muskelbiopsiebefund	36
4.4 Multivariate Analyse der Patientendaten in Bezug auf den Muskelbiopsiebefund	44
4.5 Untergruppenanalysen	45
4.5.1 Untergruppenanalyse der Patienten mit myogenen Veränderungen in der Elektromyographie	45
4.5.2 Untergruppenanalyse der Patienten mit Familienanamnese	46
5 Diskussion	47
5.1 Häufigkeit der Untersuchungsbefunde unter allen Myalgiepatienten	47
5.2 Mögliche Prädiktoren für einen entzündlichen Muskelbiopsiebefund	48
5.3 Sonstige entzündliche Veränderungen im Muskelparenchym	58
5.4 Erstellung eines Scores	59
6 Zusammenfassung	61
7 Literaturverzeichnis	63
8 Abkürzungsverzeichnis	72

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	74
9.1 Abbildungsverzeichnis	74
9.2 Tabellenverzeichnis	75

Danksagung

Lebenslauf

Eidesstattliche Versicherung

1 Einleitung

1.1 Einführung

Zur Diagnostik von Muskelerkrankungen werden in der Neurologie häufig Muskelbiopsien durchgeführt, welche vor allem bei der Diagnostik entzündlicher Muskelerkrankungen von großer Bedeutung sind. Die entzündlichen Muskelerkrankungen bieten einen interdisziplinären Aspekt. Sie gehören nosologisch sowohl in die Fachgebiete der Neurologie als auch der Rheumatologie, das diagnostische und differentialdiagnostische Vorgehen wird durch neurologische Methoden bestimmt. Entzündliche Muskelerkrankungen können mit einer Vielzahl verschiedener Symptome einhergehen.

Das Leitsymptom ist die Muskelschwäche (Parese). Hinzu kommen fakultativ Muskelschmerzen (Myalgie) und Muskelschwund (Muskelatrophie). Die jeweiligen Krankheitsbilder gehen mit einer Vielzahl unterschiedlicher Begleitsymptome und Komplikationen einher. Entzündliche Muskelerkrankungen sind im Vergleich zu anderen Muskelerkrankungen häufig besser therapierbar, weshalb eine adäquate Diagnostik und Therapie besonders für diese Patienten zu einer Steigerung der Lebensqualität führen kann.

Myalgien können beispielsweise Ausdruck eines „Muskelkaters“ nach sportlicher Aktivität, aber auch Symptom einer schwerwiegenden Erkrankung sein. Sie sind ein häufiges, unspezifisches und wesentliches Symptom im Rahmen vieler Erkrankungen, wie die pAVK, systemische Infektionserkrankungen, Bindegewebserkrankungen, hämatologische Erkrankungen, endokrinologische Erkrankungen und eine Vielzahl von neurologischen Erkrankungen (1). Auch psychische Erkrankungen, besonders neurotische, Belastungs-, depressive und somatoforme Störungen kommen häufig als Ursache für Myalgien in Betracht. Entsprechend vielfältig und schwierig ist ihre Differentialdiagnose.

Neben anamnestischen, klinischen, laborchemischen und elektromyographischen Untersuchungen ist die Muskelbiopsie bzw. Myopathologie eine wichtige und häufig unverzichtbare Untersuchung bei der Abklärung entzündlicher Muskelkrankheiten und Myalgien. Eine Muskelbiopsie stellt zwar im Vergleich zu vielen anderen operativen Eingriffen eine relativ unkomplizierte Prozedur dar, jedoch ist ihre Planung und die Behandlung des gewonnenen Materials komplex.

Oft wird die Chance einer morphologischen Diagnose durch die Auswahl eines für die Biopsie ungeeigneten Muskels vertan. Aufgrund der häufig heterogenen Verteilung der entzündlichen Aktivität ist die Auswahl eines geeigneten Muskels zusätzlich erschwert. Zur Aufbereitung der Proben stehen zahlreichen histologische Färbungen, histochemische Reaktionen, die Immunhistologie und die Elektronenmikroskopie zur Verfügung. Durch eine sorgfältige Aufbereitung des entnommenen Muskelgewebes und eine behutsame Behandlung hat sich die histologische Beurteilbarkeit deutlich verbessert. Als invasive Untersuchung stellt die Muskelbiopsie den letzten Schritt zur Abklärung einer neuromuskulären Erkrankung dar. Die Komplikationsrate ist bei der offenen Biopsietechnik in erfahrenen Händen mit ca. 0,1 % sehr niedrig (2). Gelegentlich werden jedoch Weichteilblutungen, Infektionen, Schmerzen und andere Komplikationen operativer Eingriffe beobachtet. Bei einigen Patienten sind mehrere Muskelbiopsien von Nöten. Dennoch zeigen Muskelbiopsien selbst in spezialisierten Muskelzentren häufig Normalbefunde oder diagnostisch unspezifische Befunde (3).

1.2 Entzündliche Muskelerkrankungen

Entzündungen der Muskulatur sind im Vergleich zu Entzündungen anderer Organe selten. Die Inzidenz der Myositiden beträgt 1 pro 100.000 pro Jahr und die Prävalenz 6 pro 100.000 Einwohner (4). Ätiologisch lassen sie sich in nicht mikrobiell bedingte Myositiden und in Myositiden bei mikrobiellen Infektionen einteilen. Bei den nicht mikrobiell bedingten Myositiden handelt es sich im Wesentlichen um idiopathische Myositiden, ferner um Myositiden im Rahmen immunologischer Systemerkrankungen und um verschiedene Sonderformen. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie definiert Myositis als Oberbegriff für eine seltene, heterogene Krankheitsgruppe erworbener entzündlicher Muskelerkrankungen, die zu einer progredienten Bewegungseinschränkung sowie zu erhöhter Morbidität durch Beteiligung extramuskulärer Organe führen kann und deren Einteilung nach klinischen, histologischen und immunpathologischen Kriterien erfolgt (5). Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit sind die nicht erregerbedingten Myositiden.

Infektiöse Muskelerkrankungen sind in Europa wesentlich seltener als nicht mikrobiell bedingte Myositiden und werden hier nicht weiter behandelt.

Die drei Hauptkrankheitsbilder der idiopathischen Myositiden sind die Polymyositis (PM), die Dermatomyositis (DM) und die Einschlusskörpermyositis (IBM). Sie sind mit einer Inzidenz von zusammen ca. 1 pro 100.000 Einwohnern im Jahr relativ selten (5). Verschiedene Arbeiten haben sich mit der regionalen Prävalenz entzündlicher Muskel-erkrankungen beschäftigt (6-10). So konnte beispielsweise in einem Teil der USA eine höhere Inzidenz unter der schwarzen Bevölkerung als unter der weißen Bevölkerung nachgewiesen werden (8). Frauen erkranken in der Regel etwa 2,5mal so häufig wie Männer (DM, PM). Die DM ist am häufigsten, gefolgt von der IBM und dann der PM. Dabei finden sich ein Altersgipfel in der Kindheit (hauptsächlich DM) und ein weiterer im mittleren bis höheren Erwachsenenalter (hier vor allem IBM). Im Kindesalter und bei einer Assoziation mit Malignomen wird von einem ausgeglichenem Geschlechterverhältnis gesprochen, während sich das Geschlechtsverhältnis im Rahmen anderer entzündlich-rheumatischer Systemerkrankungen (Overlap-Syndrome) mit einem Frauenanteil von 10 zu 1 deutlich erhöht (11). Eine signifikante Häufung idiopathischer Myositiden mit Malignomen beim männlichen Geschlecht wurde von Chen et al. gezeigt (12). Die IBM tritt vorwiegend im mittleren Lebensalter auf und betrifft gehäuft Männern im Verhältnis 3 zu 1 (5). Die Ätiologie der idiopathischen Myositiden ist ungeklärt. Lymphozytäre Infiltrate, das Auftreten von Autoantikörpern und die Assoziation zu Autoimmunerkrankungen sprechen für einen Autoimmunprozess. Verschiedene pathogenetische Ansätze werden diskutiert (5). Abhängig vom zugrunde liegenden Krankheitsbild können unterschiedliche Symptome in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen. Das Leitsymptom ist eine in Wochen bis wenigen Monaten rasch progrediente, im Falle der DM und PM weitgehend symmetrische Muskelschwäche der proximalen Muskulatur. Bei der IBM tritt häufig eine asymmetrische, langsam über Jahre progrediente Muskelschwäche auf, welche proximale und auch distale Muskeln betreffen kann. Im fortgeschrittenen Stadium werden Muskelatrophien beobachtet. Myalgien treten in ca. 50% der Fälle auf (13) und sind typisch für die DM, fakultativ für die PM und fehlen fast immer bei der IBM. Wegen typischer Hautveränderungen stellen sich Patienten mit DM zu Beginn der Erkrankung häufig bei einem Dermatologen vor. Auch das Auftreten maligner Tumore ist bei der DM mit 8-30% beziehungsweise etwa vierfach gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Bei der PM steigt das Malignomrisiko etwa um das zweifache. Die IBM ist bislang nicht mit Malignomen assoziiert, jedoch wird hier eine gehäufte Assoziation mit Autoimmunerkrankungen beobachtet

(5). Es kann zu verschiedenen Begleitsymptomen und Organbeteiligungen wie zu einer Polyarthrit, Schluckstörungen bei Beteiligung des Ösophagus und zu einer Beteiligung des Herzens in Form einer Myokarditis kommen (14). Neben der DM, PM und IBM kommen weitere Myositiden wie z.B. die interstitiellen Myositiden und Vaskulitiden bei Kollagenosen vor (siehe 3.2). Ein kombiniertes Auftreten entzündlicher Muskel-erkrankungen mit anderen Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn beziehungsweise in Form von Overlap-Syndromen bei rheumatischen System-erkrankungen ist bekannt (14, 15). Des Weiteren werden entzündliche Muskel-erkrankungen bzw. Exazerbationen nach Therapie mit D-Penicillamin, L-Tryptophan sowie Interferon alpha beobachtet (16-20).

Zur Diagnosestellung von Myositiden dienen Anamnese, körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, Elektromyographie, bildgebende Verfahren und die Muskelbiopsie. Zur medikamentösen Therapie der nicht mikrobiell bedingten entzündlichen Myopathien gibt es diverse Empfehlungen und Ansätze (5, 21-23).

Bei der Therapie der DM und PM sind Immunsuppressiva Mittel der 1. Wahl.

Die sporadische IBM zeigt sich weitgehend therapierefraktär. Ihr Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie wird bis heute kontrovers diskutiert. Die heute üblichen Therapieformen sind weitgehend empirisch oder beruhen auf kleinen Therapiestudien. Verschiedene Arbeiten deuten darauf hin, dass Patienten auch von nicht medikamentösen Therapien wie gemäßigttem körperlichem Training profitieren können (24-27).

1.3 Myalgien

Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlerlebnis und gehört in das Gebiet der subjektiven Sinnesphysiologie. Nozizeption ist der Begriff für die objektiv-neuronale Sinnesphysiologie des Schmerzes. Dazu gehören die Funktionen von afferenten nozizeptiven Nervenfasern, die spinale und supraspinale Organisation der Nozizeption und das descendierende Hemmsystem (28). Periphere und zentrale Neurone, die zur Schmerzentstehung beitragen, bilden das nozizeptive System. Myalgien können in Form von subjektiver Muskelsteifheit, von Muskeldruckschmerz oder in Form von spontanen Muskelschmerzen, welche häufig als muskelkaterähnlich beschrieben werden, auftreten (1). Ferner werden häufig die Begriffe Muskelkrampf oder Muskelspasmus zur

Beschreibung von Myalgien verwendet, wobei diese Begriffe der Beschreibung des Symptoms der unwillkürlichen Muskelkontraktion vorbehalten sein sollten.

Die Besonderheiten des Muskelschmerzes, seine neurobiologischen Grundlagen und klinische Relevanz wurden u.a. in Arbeiten von S. Mense dargestellt (14, 29, 30).

Es gibt sowohl subjektive, als auch objektive Unterschiede zwischen Muskel- und Hautschmerz, wobei ein großer Teil der heutigen Kenntnisse über Schmerzmechanismen aus der Untersuchung des Hautschmerzes stammen.

Pathogenetisch entsteht Schmerz durch Schmerzreize, welche von spezifischen afferenten Nervenzellen in bioelektrische Aktivität umgewandelt und zum zentralen Nervensystem weitergeleitet werden (28). Periphere Nervenzellen mit einer derartigen Funktion werden als nozizeptive Afferenzen bezeichnet. Dabei handelt es sich um primäre Sinneszellen mit Zellkörpern in den Spinalganglien und dem Ganglion des Nervus trigeminus. Ihre zentralen Fortsätze enden mit Synapsen an Neuronen im Rückenmark und Hirnstamm. In ihren peripheren Endigungen, den Nozizeptoren, werden die verschiedenen Reize in bioelektrische Signale transduziert und transformiert. Die Skelettmuskulatur und das umliegende Bindegewebe werden reichlich von sensorischen Nozizeptoren innerviert. In den endomysialen Räumen, zwischen den Muskelzellen, in den Gefäßwänden, den perimysialen und den epimysialen Septen, den Muskelfaszien und den Sehnen liegen eine Vielzahl von freien Nervenendigungen (1). Da die Fasern als dünne Verzweigungen im Gewebe zu enden scheinen, werden Nozizeptoren als freie Nervenendigungen bezeichnet (29). Die freien Nervenendigungen sind mit dünn myelinisierten, afferenten Fasern vom Typ III ($A\delta$) und mit unmyelinisierten, afferenten Fasern vom Typ IV (C) ausgestattet. Sie leiten Aktionspotentiale mit einer Geschwindigkeit von weniger als 1 bis max. 20 m/s. Sensorische Untersuchungen mit noxischen Reizen zeigen, dass Aktionspotentiale in den dünn myelinisierten $A\delta$ -Fasern zur Empfindung eines ersten, hellen Schmerzes führen, Aktionspotentiale in C-Fasern dagegen einen langsamer einsetzenden, dumpfen Schmerz auslösen (28). Die $A\delta$ -Afferenzen sind eine Mischung aus unimodalen und polymodalen Rezeptoren, welche auf mechanische, thermische und chemische Reizung ansprechen, jedoch typischerweise nicht auf Stimuli, welche während der normalen Tätigkeit eines Muskels auftreten (1).

Im physiologischen Rahmen stattfindende Deformierung des Muskelgewebes wie Kontraktion und Dehnung stellen keine nozizeptiven Reize dar (29). Im Vergleich zu

C-Fasern sprechen die A δ -Fasern stärker auf Dehnung und weniger stark auf Ischämie an, haben eine schnellere Anpassung und größere rezeptive Felder (1). C-Afferenzen sind primär polymodale, hochschwellige Nozizeptoren, welche auf mechanische Stimuli, chemische Stimuli und Ischämie ansprechen. Die C-Fasern haben eine langsamere Anpassung und kleinere rezeptive Felder als die A δ -Fasern. Als Folge von Verletzungen des Muskels oder des anliegenden Bindegewebes werden eine Vielzahl von Substanzen freigesetzt, was zu einer Aktivierung von chemischen Nozizeptoren führt. Auf diese Weise können Mediatoren wie Bradykinin, Serotonin, Histamin, Prostaglandine, Zytokine, Kaliumionen, Stickstoffoxid, Adenosindiphosphate und Adenosinmonophosphate, Laktat, Pyruvat und Veränderungen der Osmolalität zu einer Stimulierung von chemischen Nozizeptoren der Muskeln und des umliegenden Bindegewebes führen. Auftreibung, Längsdehnung, Kompression, Quetschung und Wunden der Muskeln verursachen Schmerz über eine direkte Aktivierung von mechanischen Nozizeptoren. Des Weiteren können Ödeme und Entzündungen zur Stimulierung von chemischen- und mechanischen Nozizeptoren führen. Eine Ischämie des Muskels verursacht Schmerzen erstens auf direktem Weg durch Aktivierung von Nozizeptoren und zweitens auf indirektem Weg durch die Freisetzung von Substanzen, welche wiederum die chemischen Nozizeptoren aktivieren. So leisten auch die lokale Produktion und Freisetzung von Bradykinin, Serotonin, Zytokinen und Veränderungen der Osmolalität ihren Beitrag zu einem durch Ischämie des Muskels verursachten Schmerz. Chemisch vermittelter Schmerz spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei entzündlichen Erkrankungen der Muskulatur und des anliegenden Bindegewebes, sowie bei durch exogene Toxine verursachten Muskelschmerzen.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Diagnostik und Differentialdiagnose bei Myalgien aus dem Jahr 2008 beschreibt die Myalgieanamnese wie folgt (31): Erste Hinweise auf die Ätiologie kann die Schmerzlokalisierung liefern. Hierbei sind die anatomische Lokalisation, das Verteilungsmuster (fokal oder generalisiert), die Ausstrahlung sowie eine Unterscheidung von oberflächlichem zu tiefem Schmerz von Relevanz. So finden sich lokalisierte Myalgien mit einer Druckschmerzhaftigkeit bei fokalen Myositiden, Polymyalgia rheumatica und Gelenkerkrankungen. Ossär bedingte Myalgien im Rahmen von entzündlichen Knochenerkrankungen, Knochenmetastasen oder degenerativen Skeletterkrankungen werden häufig als tief im

Muskel sitzend empfunden und in der Nacht verstärkt. Infektiöse Myopathien, z.B. durch Coxsackie-B-Viren oder Borrelien, verursachen generalisierte oder multifokale Myalgien, während proximale Myalgien in der Tiefe großer Extremitätenmuskeln, bei autoimmun-entzündlichen Myopathien und bei der Polymyalgia rheumatica vorkommen (32). Generalisierte Muskelschmerzen können auch als Leit- oder Begleitsymptom psychischer Erkrankungen wie z.B. Depressionen auftreten. Weitere Hinweise zur ätiologischen Abklärung von Myalgien kann der Schmerzcharakter liefern. Muskelkrämpfe treten häufig bei bestimmten metabolischen Myopathien (z.B. Glykogenosen) auf, während krampfartige Schmerzen bei Dystrophinopathien beschrieben sind. Ziehende oder einschießende Schmerzen werden häufig bei proximaler myotoner Myopathie (DM2/PROMM) beschrieben und ein muskelkaterähnlicher Schmerz ist typisch für autoimmun-entzündliche Myopathien. Die Häufigkeit der Myalgien und deren Zeitverlauf können ebenfalls Hinweise liefern, so beschreiben z.B. Patienten mit Fibromyalgie häufig einen Dauerschmerz mit intermittierenden Schmerzexazerbationen.

In die Kategorie Schmerzprovokation und schmerzverstärkende Faktoren fällt die oben erwähnte Unterscheidung zwischen Myalgien in Ruhe und belastungsinduzierten Myalgien. Treten Myalgien unter körperlicher Belastung oder kurz danach auf, welche sich in Ruhe schnell bessern, ist dieses u.U. hinweisend auf einen Myophosphorylase-Mangel. Ein so genanntes „second wind“-Phänomen beschreibt eine Besserung der Myalgien im Verlauf der körperlichen Belastung oder nach einer kurzen Ruhepause und beruht auf einer Umschaltung des Muskels von der Glykogenverwertung auf die Verbrennung von Fettsäuren.

Patienten mit einem Carnitin-Palmitoyl-Transferasemangel berichten über starken Muskelkater einige Stunden nach Belastung oder nach längerem Fasten. Patienten mit neurogenen Muskelerkrankungen wie Polyneuropathie, spinaler Muskelatrophie oder amyotropher Lateralsklerose genauso wie Patienten mit Muskeldystrophien berichten über spontane Muskelkrämpfe oder lange anhaltende muskelkaterartige Schmerzen nach körperlicher Belastung (31). Belastungsinduzierte Myalgien können ebenfalls als Folge einer Muskelischämie auftreten, wie sie bei der arteriellen Verschlusskrankheit vorkommt (33).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die 1939 Patientendaten der Muskeldatenbank der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg aus den Jahren 1995 bis 2009 hinsichtlich des Symptoms Myalgie und verschiedener klinischer Untersuchungsbefunde retrospektiv zu analysieren und der Frage nachzugehen, ob es ein gehäuftes Auftreten klinischer Merkmale unter Patienten mit Myalgien gibt. Ferner wurden sämtliche Patienten mit Myalgien in Abhängigkeit ihres Muskelbiopsiebefundes eingeteilt. Es wurde nach präbiotischen Prädiktoren gesucht, um anhand von klinischen Untersuchungsbefunden einen entzündlichen Muskelbiopsiebefund besser vorhersagen zu können und damit die Wahrscheinlichkeit entzündlicher Muskelbiopsiebefunde zu erhöhen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Gruppe der untersuchten Patienten beinhaltet sämtliche Patienten, bei denen zwischen 1995 und 2009 Muskelbiopsien in der Asklepios Klinik St. Georg in Hamburg, einem neuromuskulären Referenzzentrum im norddeutschen Raum, untersucht wurden. Insgesamt umfasst das Patientenkollektiv 1939 Patienten. Diese wurden aufgrund unterschiedlicher Biopsieindikationen und Untersuchungsbefunde in verschiedene Gruppen eingeteilt. Ausgewählt wurden alle Patienten, welche über Myalgien klagten und deren klinische und apparative Daten vollständig vorlagen. Zur weiteren Auswertung konnte dann auf ein Kollektiv von 449 Patienten zurückgegriffen werden. Die untersuchten Patienten befanden sich entweder in stationärer- oder ambulanter Behandlung in der Asklepios Klinik St. Georg oder wurden als auswärtige Patienten von Krankenhäusern im norddeutschen Raum zur Muskelbiopsie überwiesen.

3.2 Datenerhebung

Ein in der Neurologie der Asklepios Klinik St. Georg geführtes ausführliches Muskelbiopsieregister unter der Leitung von Herrn Dr. Knop ermöglichte den Zugriff auf die Patienten und deren Muskelbiopsiebefunde, ferner auch auf Arztbriefe und Untersuchungsergebnisse von auswärtigen Patienten. Zur Erhebung der Daten wurde primär auf die Arztbriefe der Patienten zurückgegriffen. Fehlende Laborparameter sowie die MRT Befunde konnten direkt aus der Patientendatensoftware (ORBIS) abgefragt werden. Fehlende weitere Daten konnte nach Einsicht in die Patientenakten ergänzt werden.

Allen Patienten waren bereits eine Biopsienummer, das Biopsiedatum und das Geburtsdatum zugeordnet. Anhand einer ersten Gruppeneinteilung wurden die Patienten in eine Gruppe mit Biopsieindikation wegen einer Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), in eine Gruppe mit Biopsieindikation wegen einer Polyneuropathie (PNP) und in eine Gruppe von Patienten mit primärer muskulärer Biopsieindikation eingeteilt.

Als vierte Gruppe wurden Patienten identifiziert, die wegen mangelnder Informationen nicht zur weiteren Analyse geeignet erschienen. Bei dieser Gruppe handelt es sich überwiegend um auswärtige Patienten, bei denen nur die Biopsie und ungenügende klinische Daten eingesandt wurden. Patienten mit nicht primär muskulärer Biopsieindikation (PNP, ZNS) wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Die histologische Diagnose der Muskelbiopsien wurde einem Zahlencode zugeordnet, dessen Bedeutung in Tabelle 1 erläutert wird.

Code	Diagnosen
	Myositis
1	- davon Dermatomyositis
2	- davon Polymyositis
3	- davon Polymyositis mit mitochondrialen Veränderungen
4	- davon Einschlusskörperchen Myositis
5	- davon andere Myositiden (granulomatöse Myositis, interstitielle Myositis, HIV-Myositis)
6	- davon Faszitiis
7	- davon Mikro-/ Perivaskulitis, entzündliche Mikroangiopathie jeweils + ischämische Folgeveränderungen
8	Vaskulitis
9	nekrotisierende Myopathie
10	kongenitale Myopathie
11	- davon Central-Core, Nemaline, Myopathie mit tubulären Aggregaten
12	myofibrilläre Myopathie
20	Muskeldystrophie / LGMD / distale Myopathien / FSH / DM / CMD / myotone Dystrophien
21	- davon PROMM, DM1, Dysferlinopathie, Calpainopathie, FSHD
30	Einschlusskörper Myopathien
40	mitochondriale Myopathie / deutliche Funktionsstörung
41	- davon Komplex I + COX - Mangel, multiple Deletionen
44	Lipidspeichermyopathie / deutliche Lipidspeicherung
45	- davon mit nachgewiesenem Carnitinmangel / CPT-Mangel / Acyl-CoA-Defekt
46	Glykogenosen
47	- davon Typ II, Typ IV, Typ V, Typ VI
49	MAD-Mangel (isoliert)
50	andere Myopathien

1-8	Myositis + Vaskulitis
9-59	Myopathien
60	diagnostisch unspezifische Befunde
70	neurogen
80	Fett-/ Bindgewebe, terminale Veränderungen ohne Zuordnung
90	Normalbefunde

Tabelle 1: Bedeutung der Diagnosecodes.

Im Folgenden wird die Summe der Diagnosecodes 1-6 und 8 zusammengefasst und als sicher entzündliche Muskelbiopsiebefunde bezeichnet. Der Diagnosecode 7 stellt eine unscharf definierte Gruppe von möglichen, aber nicht sicher entzündlichen myopathologischen Veränderungen dar und wird im Folgenden weiter erläutert.

Der Diagnosecode 7 zählt nicht zu den entzündlichen Muskelbiopsiebefunden, sondern zu den diagnostisch unspezifischen pathologischen Befunden.

Die weitere Datenerhebung basierte auf der retrospektiven Zuordnung folgender Merkmale zu den jeweiligen Patienten:

- Anamnese, Familienanamnese
 - Myalgien, Myalgien in Ruhe, belastungsabhängige Myalgien
 - Muskelschwäche
 - Muskelkrämpfe
 - HyperCKämie
 - Dysphagie

- Klinischer Untersuchungsbefund
 - Normalbefund
 - Parese
 - Atrophie
 - Myotonie
 - Muskeldruckschmerz

- Elektromyographie (EMG)
 - Normalbefund
 - Myogene Veränderungen
 - Neurogene Veränderungen
 - Pathologische Spontanaktivität (SpA)
 - Myotonie

- Laborparameter
 - normale Kreatinkinase (CK).
 - < zweifach erhöhte CK
 - \geq zweifach und < vierfach erhöhte CK
 - \geq vierfach erhöhte CK
 - CK-MB
 - Laktat
 - Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)
 - C-Reaktives-Protein (CRP)
 - Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

- Magnetresonanztomographie (MRT)
 - angefertigt vs. nicht angefertigt
 - Normalbefund
 - Muskelödem
 - Muskelatrophie
 - Fettige Degenerationen

- Weitere Untersuchungen
 - Fahrrad-Belastungstest
 - Laktat-Ischämie-Test

- Extramuskuläre Hinweise (Komorbidität)
 - Kardiomyopathie, Reizleitungsstörungen
 - Erkrankungen von Auge, Ohr, ZNS
 - Erkrankungen von Leber, Niere, Diabetes mellitus
 - Erkrankungen/ Symptome der Haut
 - schwächliche Statur
 - Gelenkerkrankungen, Gelenkschmerzen
 - Skelettdeformitäten

- Genetik, Biochemie, Elektronenmikroskopie

Voraussetzung für die weiteren Auswertung waren vollständige Daten über folgende Parameter: Alter, Geschlecht, Anamnese, Familienanamnese, körperliche Untersuchung, EMG, Laboruntersuchung inklusive CRP und CK, MRT und die Untersuchung auf oben genannte Komorbiditäten. Letztlich wurden aus diesem Patientenkollektiv alle Patienten mit dem Leitsymptom Myalgie zur weiteren Auswertung ausgewählt.

3.3 Muskelbiopsien

Die operative Entnahme und nachfolgende Aufbereitung des entnommenen Muskelgewebes entspricht den gängigen Standards. Färbeprotokolle für Histologie und Enzymhistochemie (EH) entsprechen gängigen Standardfärbeprotokollen (34). Gleiches gilt für die Immunhistochemie (IH). Zu den standardmäßig bei jeder Muskelbiopsie durchgeführten Färbungen zählen Hämatoxylin-Eosin; modifizierte Gomori-Trichrom nach Engel; ATPasen 9.4, 4.6, 4.2; NADH; PAS; Oil-red-O; Kongo-rot; Succinat-Dehydrogenase (EH), Cytochrom-C-Oxidase (EH); Saure-Phosphatase (EH) und die Myoadenylat-Deaminase-Färbung (EH).

Weitere Färbungen wurden fakultativ bei bestimmten Fragestellungen durchgeführt. Hierzu zählen Pappenheim; Elastica; Van Gieson; Alizarin-rot; Phosphorylase (EH); Phosphofruktokinase (EH); MHC-1/ HLA-ABC (IH); CD3 (IH); CD68 (IH); MHC2/ HLA-DR (IH); Komplement C5b-9/ MAC (IH); CD45R0 (IH); CD4 (IH); CD8 (IH); CD19 (IH); CD20 (IH); CD54/ ICAM1 (IH); CD56/ NACM (IH); MyoD (IH); Vimentin (IH); Utrophin (IH); Desmin (IH); α B-Crystallin (IH); α -Actinin; Myotilin (IH); Myosin-heavy-chain-slow (IH); Myosin-heavy-chain-fast (IH); SERCA-1 (IH); Dystrophin-mid-rod-domain (IH); Dystrophin-C-terminus (IH); Dystrophin-N-terminus (IH); β -Spectrin (IH); α -Dystroglycan (IH); β -Dystroglycan (IH); α -Sarkoglycan (IH); β -Sarkoglycan (IH); γ -Sarkoglycan (IH); δ -Sarkoglycan (IH); Kollagen IV (IH); Caveolin-3 (IH); Dysferlin (IH); Laminin- α 2-chain/ Merosin 80 kD (IH); Laminin- α 2-chain/ Merosin 300 kD (IH); Emerin (IH); Kollagen Typ 6 α 3-Chain (IH); Lamin A/C (IH); SMI-31 (IH); β -Amyloid (IH) und die Ubiquitin (IH) Färbungen.

3.4 Histologische Diagnosekriterien der Myopathien

Die histologischen Diagnosekriterien der verschiedenen Myopathien entsprechen den gängigen Standards (35, 36). Bei einem *myopathologischem Normalbefund (Diagnosecode 90)* ist das Muskelparenchym dicht gelagert und die Fasern sind polygonal konfiguriert. Die Kalibervariation bei einem Erwachsenen liegt zwischen 35 – 70 μm , wobei die Typ-I-Fasern im Mittel etwas kleiner erscheinen können als die Typ-II-Fasern. Etwas abhängig vom Biopsiemuskel findet sich eine schachbrettmusterartige Anordnung der Fasertypen ohne Fasertypengruppierungen, die myofibrilläre Binnenarchitektur in den oxidativen Enzymfärbungen ist gleichmäßig und homogen, mehr als 97 % der Kerne liegen subsarkolemmal. Infiltrate oder Gefäßwandveränderungen fehlen. In der Periodic Acid Schiff Reaktion (PAS) und Oil-Red-O-Färbung findet keine Substratspeicherung statt, in der Succinat-Dehydrogenase-Färbung keine Vermehrung von Mitochondrien, in der Cytochrom-C-Oxidase-Färbung keine negativen Fasern. Außerdem findet sich eine normal kräftige Enzymreaktion in der Myoadenylat-Deaminase-Färbung.

Bei einer frischen axonalen Degeneration noch ohne Reinnervationsvorgänge im Sinne eines *neurogenen Gewebssyndroms (Diagnosecode 70)* finden sich meist anguliert konfigurierte Einzelfaseratrophien, die disseminiert im Biopsat ohne Gruppierung liegen. In der Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Färbung (NADH) können diese als so genannte „small-dark-angulated-fibres“ erscheinen. Als Folge der Atrophie der Muskelfaser ohne Degeneration kommt es zu einer Akkumulation und kompakten Lagerung intrazellulärer Bestandteile (z.B. sarkoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien) der Muskelfasern, die sich dunkelblau anfärben. Auch die Kerne der mehrkernigen Muskelfasern liegen kompakter, so dass sich teils pyknotische Kernhaufen bilden.

Bei relativ früher axonaler Degeneration können in der NADH-Färbung und anderen oxidativen Färbungen so genannte „targets“ in den Fasern beobachtet werden. Diese sind „schießscheibenartige“ fokale Minderungen und Akzentuierungen der Enzymaktivität in häufig noch nicht atrophierten Muskelfasern. Bei einer schon länger bestehenden Denervation mit bereits in Gang befindlicher axonaler Regeneration kommt es als Ausdruck eines Umbaus motorischer Einheiten zu einer Gruppierung der Fasertypen. In den Fasertypen definierenden Färbungen (ATPase) ist die mosaikartige

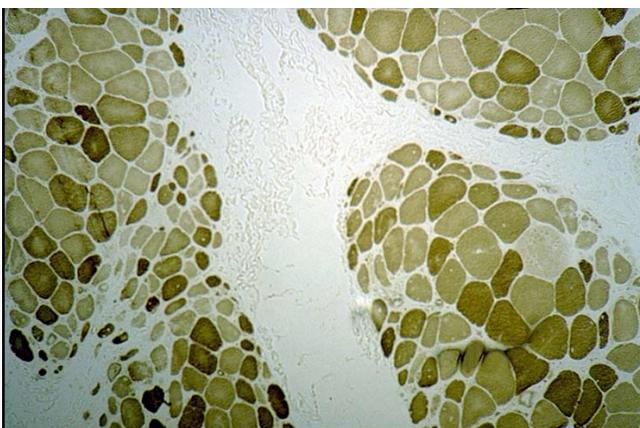
Anordnung der Fasertypen aufgehoben und es liegen zahlreiche Fasern eines Fasertyps nebeneinander. Bei erneuter Degeneration der Axone findet sich dann im Biopsat auch eine Gruppenatrophie von benachbarten Fasern gleichen Fasertyps.

Ein *myopathisches Gewebssyndrom (Diagnosecode 50)* findet sich beim Nachweis mehrerer disseminiert liegender, degenerierter Muskelfasern oder Einzelfasernekrosen. Fakultativ kommt es zu einer Aufweitung des Kaliberspektrums (Faseratrophien, Faserhypertrophien), rundlichen Faserkonfigurationen, zentralen Kernen bei $> 3\%$, Faserregeneraten (basophiles Sarkoplasma, große blass-blaue Kerne), Faserspaltbildungen, Faserverwirbelungen und zu einer Vermehrung des endo- und perimysialen Bindegewebes.

Bei einem *dystrophen Gewebssyndrom (Diagnosecode 20)* findet sich ein ausgeprägter Umbau des Muskelparenchyms durch eine deutliche Bindegewebsvermehrung und Einlagerung von Vakutfett, Gruppenatrophien rundlich atropher Fasern sowie hypertrophe Fasern mit Verwirbelungen und Spaltbildungen.

Ein *myositisches Gewebssyndrom* geht mit dem Nachweis von rundkernigen entzündlichen Infiltraten im Endomyosium, Perimysium, um Gefäße oder in der Muskelfaszie einher. Dabei muss es sich um T-Zell- und/oder B-Zellinfiltrate unabhängig von zellulären Abräumvorgängen von Muskelfasernekrosen handeln, der alleinige Nachweis von Makrophagen/ Monozyten reicht nicht aus.

Bei der *Dermatomyositis (Diagnosecode 1)* kommt es zu einer perifaszikulären Atrophie oder Degeneration (Abb.1). Dieser Befund ist pathognomonisch für eine DM. Fakultativ erfolgt der Nachweis einer perifaszikulären Überexpression von



Regenerationsmarkern (NCAM, MyoD, MHC1, MHC2) und/ oder einer perifaszikulären Reduktion der Enzymaktivität der mitochondrialen Cytochrom-C-Oxidase (Abb. 2).

Abb. 1: Dermatomyositis: Perifaszikuläre Atrophie
(ATPase 9.4, Muskellabor AK St. Georg)

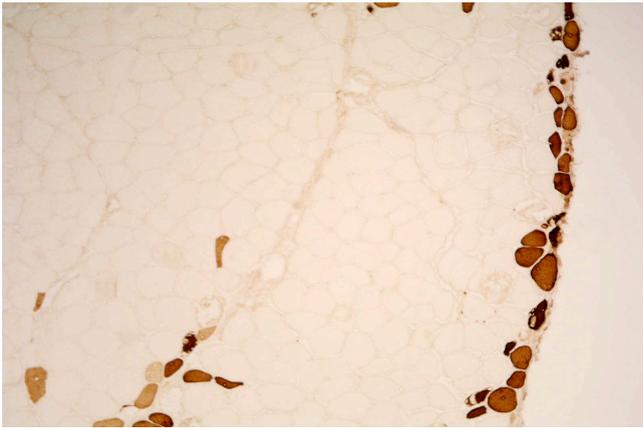


Abb.2: Dermatomyositis: Perifaszikuläre Expression von MyoD (Muskellabor AK St. Georg)

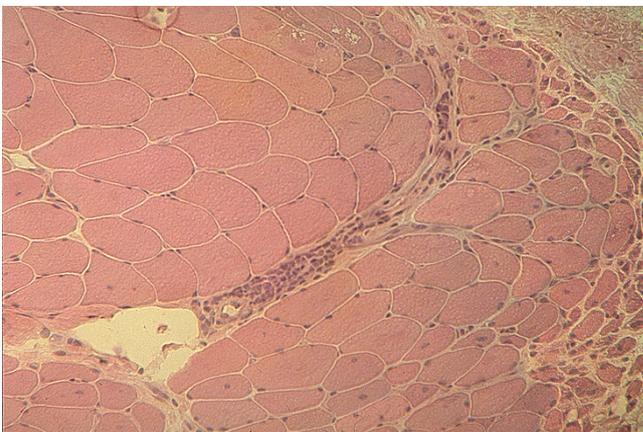
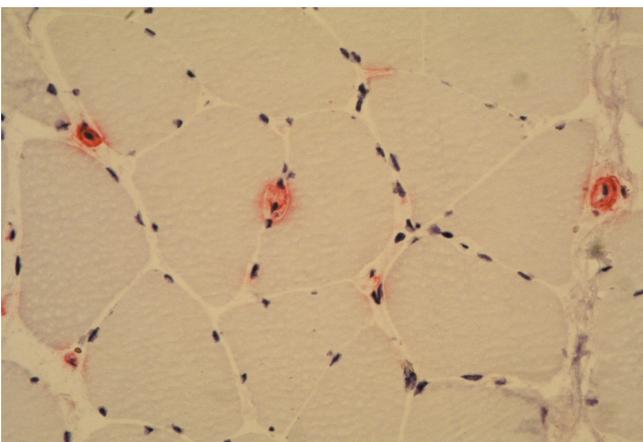


Abb.3: Dermatomyositis: Perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat & perifaszikuläre Atrophie (HE, Muskellabor AK St. Georg)



Des Weiteren können fakultativ perivaskuläre Infiltrate aus T-Zellen und B-Zellen um kleinere peri- und endomysiale arterielle Gefäße, dabei überwiegen CD3/ CD4 Zellen, auftreten (Abb. 3).

Die Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern durch T-Zellen spricht gegen eine DM.

Eine Reduktion der Kapillardichte im Bereich der perifaszikulären Atrophie und der Nachweis von Komplement C5b-9 in Kapillaren (Abb. 4) im Bereich der perifaszikulären Atrophie sprechen ebenfalls für eine DM. Ein ähnlicher Befund kann auch bei Begleitmyositiden bei der Sklerodermie oder beim Lupus erythematoses auftreten.

Abb.4: Dermatomyositis: Komplement C5b-9 in Kapillaren (Muskellabor AK St. Georg)

Bei der *Polymyositis (Diagnosecode 2)* kommt es zu einer Invasion nicht nekrotischer

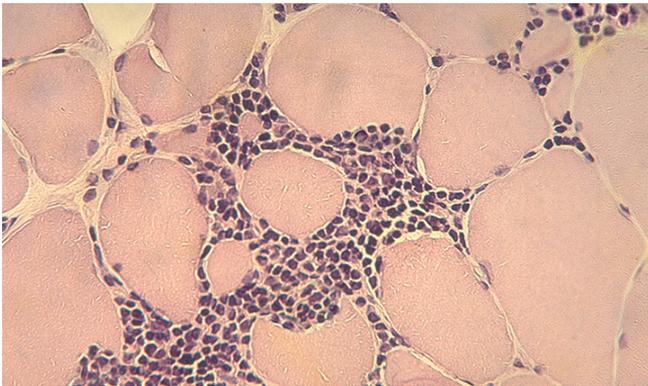


Abb.5: Polymyositis: Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern durch lymphozytäre Infiltrate (HE, Muskellabor AK St. Georg)

Muskelfasern (Abb. 5) durch zytotoxische T(8)-Lymphozyten (Abb. 6) sowie eine Überexpression von MHC 1 an der Oberfläche der meisten morphologisch intakten Muskelzellen sowie fakultativ zu myopathischen Veränderungen.

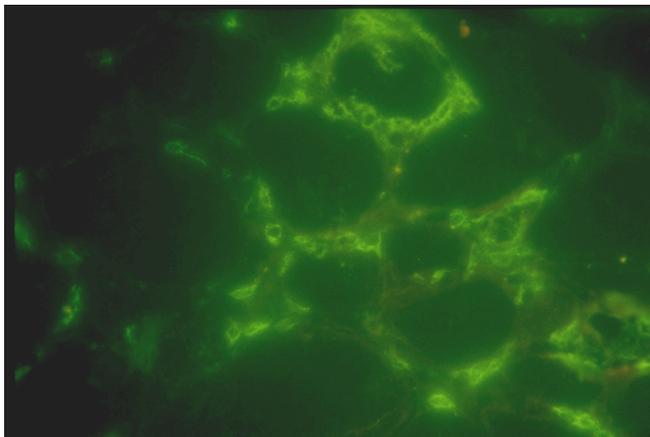
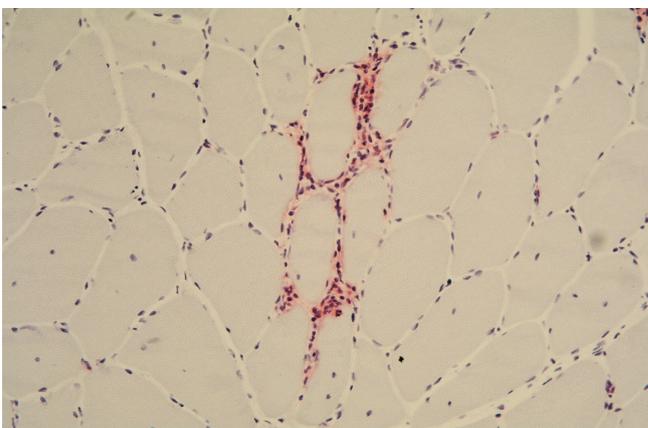


Abb.6: Polymyositis: Faserinvasion durch CD8 positive T-Zellen (Muskellabor AK St. Georg)

Die Diagnosekriterien einer *Polymyositis mit mitochondrialen Veränderungen (Diagnosecode 3)* entsprechen denen der PM (Abb. 7) sowie dem Nachweis von mehreren Ragged-Red-



Fibres (Abb. 8) und/ oder mehreren Cytochrom-C-Oxidase-negativen Muskelfasern (Abb. 9) und/ oder mehreren Fasern mit feintropfiger Lipidspeicherung.

Abb.7: Polymyositis mit mitochondrialen Veränderungen: Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern durch lymphozytäre Infiltrate (CD3, Muskellabor AK St. Georg)

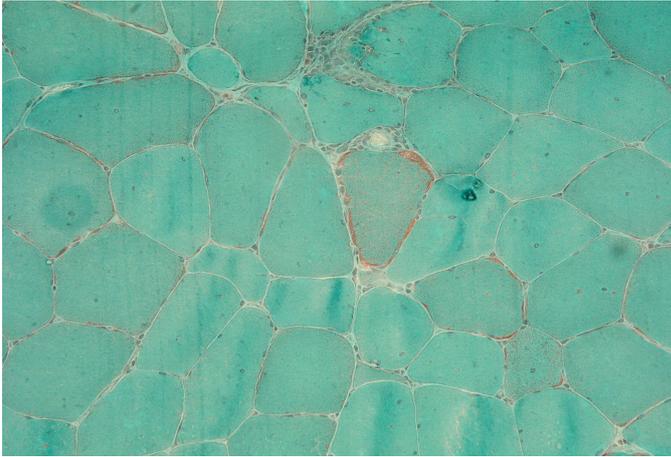


Abb.8: Polymyositis mit mitochondrialen Veränderungen: Endomyosiale Infiltrate und Faserinvasion, Ragged-red-fibres (modifizierte Gomori-Trichrom, Muskellabor AK St. Georg)

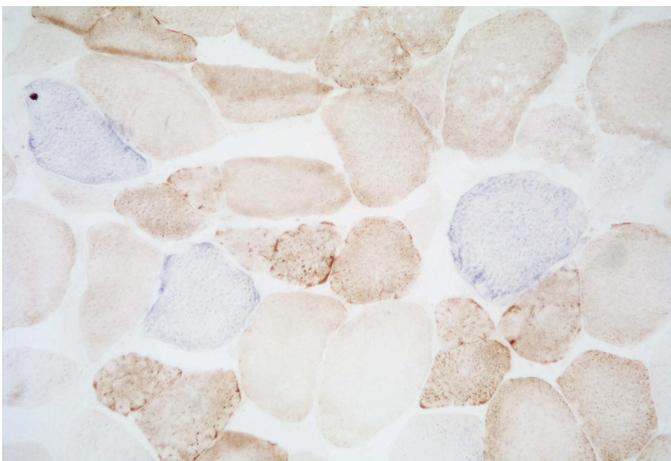


Abb.9: Polymyositis mit mitochondrialen Veränderungen: Cytochrom-C-Oxidase-negative Muskelfasern (SDH-COX Doppelfärbung, Muskellabor AK St. Georg)

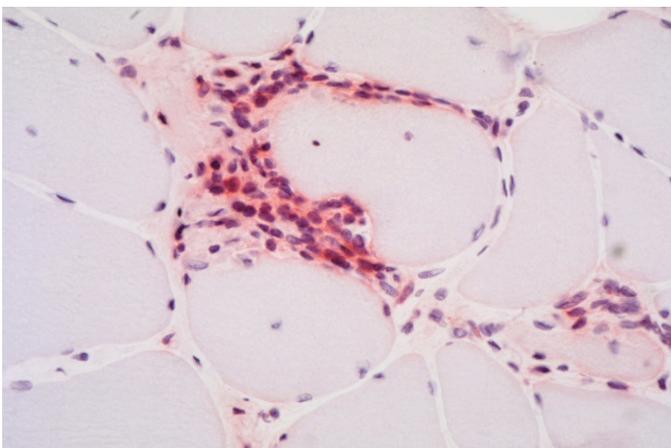


Abb.10: Einschlußkörperchen-Myositis: Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern durch lymphozytäre Infiltrate (CD8, Muskellabor AK St. Georg)

Die Diagnosekriterien der *Einschlusskörperchen-Myositis* (Diagnosecode 4) entsprechen dem Nachweis eines myopathischen Gewebssyndroms mit T-zellulären, endomyosialen Infiltraten, Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern durch T8-Zellen (Abb. 10) und Nachweis von basophil gesäumten, optisch leeren, zerrissen wirkende Vakuolen, sog. „rimmed vacuoles“ (Abb. 11).

Der Nachweis von Amyloid (Kongo-Rot-Färbung) oder Beta-Amyloid in Vakuolen

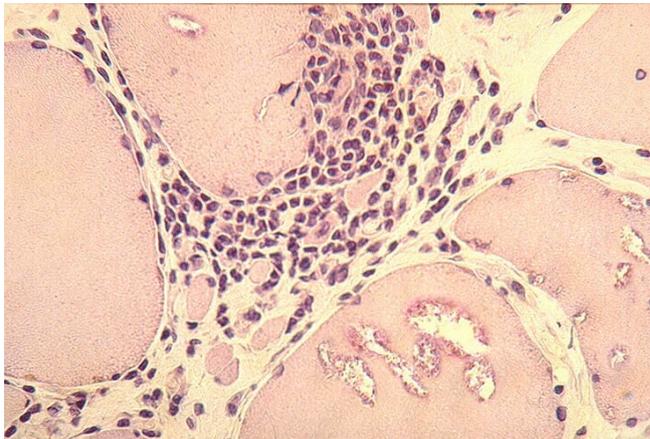
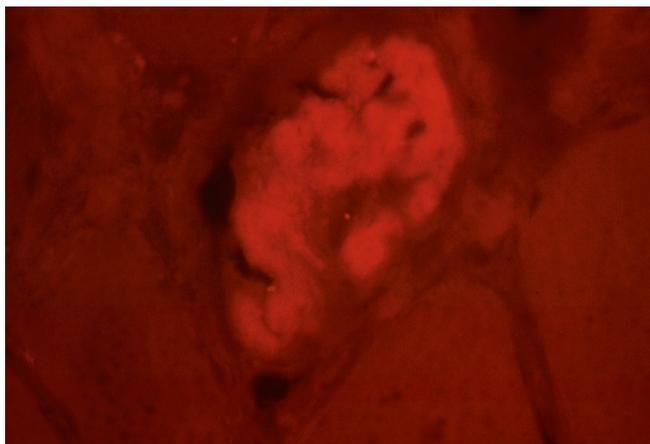


Abb.11: Einschlußkörperchen-Myositis: Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern & „rimmed-vacuoles“ (HE, Muskellabor AK St. Georg)



und/ oder Muskelfasern (Abb. 12) oder Nachweis hyperphosphorylierter oder ubiquitiniertes Proteine in den entsprechenden immunhistochemischen Färbungen oder der elektronenmikroskopische Nachweis von intrazytoplasmatischen und/ oder intranukleären

Einschlüsse aus 15 – 18 nm

Tubulofilamenten ist erforderlich.

Fakultativ können neurogene und/ oder mitochondriale Veränderungen auftreten.

Abb.12: Einschlußkörperchen-Myositis: Kongophile Material (Amyloid) in degenerierter Muskelfaser (Kongo-Rot, Muskellabor AK St. Georg)

Der Diagnosecode 5 fasst weitere Myositiden zusammen. Eine *interstitielle Myositis*

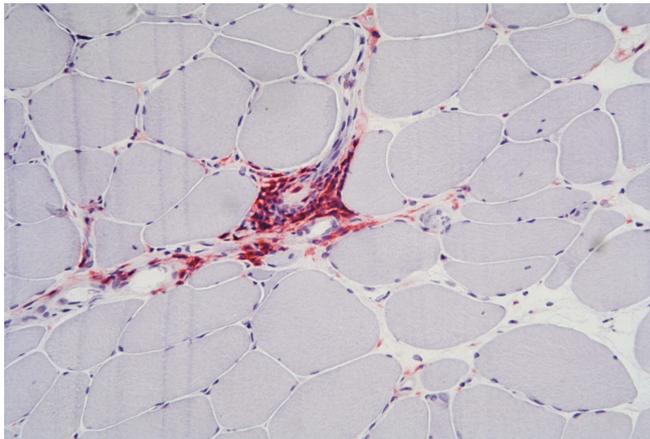


Abb.13: Interstitielle Myositis: lymphozytäre Infiltrate im Perimysium und perivaskulär, ohne Invasion von Muskelfasern (CD4, Muskellabor AK St. Georg)

(Diagnosecode 5) liegt vor bei entzündlichen Infiltraten, vorwiegend perimysial gelegen, ggf. auch perivaskulär (Abb. 13), ohne die Kriterien einer Polymyositis, Einschlußkörperchen-Myositis, Dermatomyositis oder granulomatösen Myositis zu erfüllen.

Bei einer *granulomatösen Myositis* (Diagnosecode 5) kommt es zu peri- oder endo-

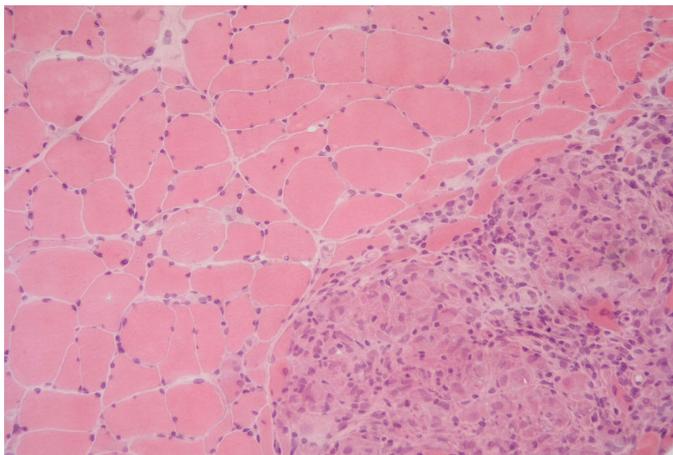


Abb.14: Muskelsarkoidose, Riesenzellen (HE, Muskellabor AK St. Georg)

mysialen T-zellulären (CD3/CD4) und mono-/ makrozytären Infiltraten und dem Nachweis von Epitheloidzellen und mehrkernigen Riesenzellen, die granulomatös angeordnet sind (Abb. 14, Abb. 15)

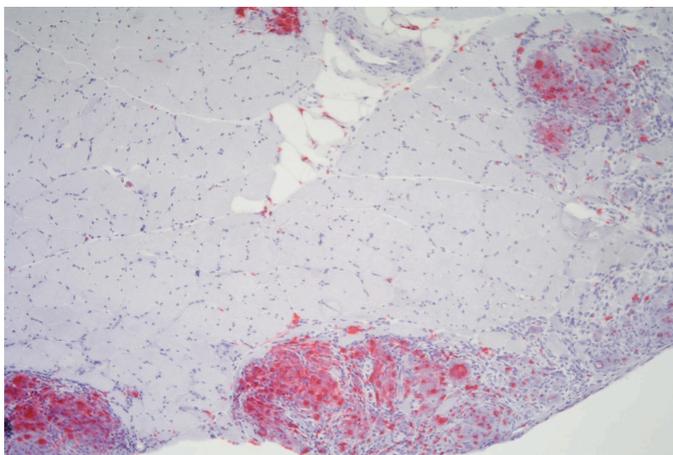


Abb.15: Muskelsarkoidose, Makrophagen (CD68, Muskellabor AK St. Georg)

Eine *HIV assoziierte Myositis (Diagnosecode 5)* liegt beim Nachweis eines myositischen Gewebssyndrom bei HIV-Infektion vor.

Eine *Fasziitis (Diagnosecode 6)* liegt beim Nachweis von Infiltraten aus T-Zellen, B-Zellen und polymorphkernigen Zellen (neutrophile und eosinophile Granulozyten) ausschließlich in der Muskelfaszie vor (Abb. 16).

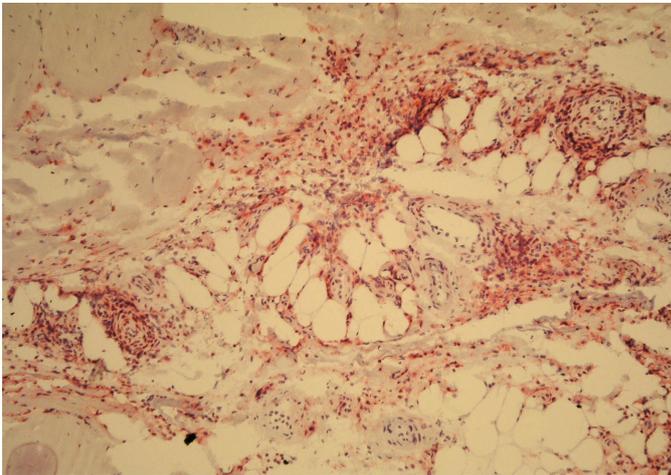


Abb.16: Fasziitis mit diffusen, teils perivaskulären lymphozytären Infiltraten (CD3, Muskellabor AK St. Georg)

Fakultativ kommt es zu Fragmentation, Ödem und bindegewebigen Verdickungen der Muskelfaszie. Ausschlusskriterium ist jegliche entzündliche Veränderung im Muskelparenchym.

Unter dem Begriff *Sonstige entzündliche Veränderungen im Muskelparenchym (Diagnosecode 7)* werden entzündliche Veränderungen codiert, die nicht die Kriterien für 1-6, 8 erfüllen.

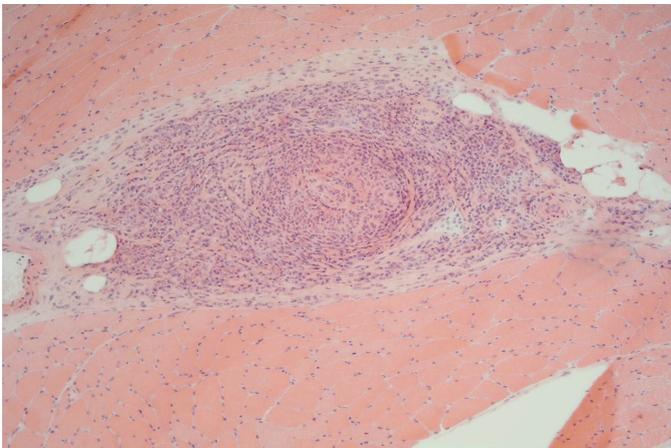
Die *Mikro- oder Perivaskulitis (Diagnosecode 7)* liegt bei perivaskulären T-Zell Infiltraten um Kapillaren oder Arteriolen/ Venolen, ohne die Kriterien einer Vaskulitis oder Myositis vor.

Eine Reduktion der Kapillardichte und/ oder Verdickung von Muskelkapillaren und der Nachweis von Komplement C5b-9 in Kapillaren, ohne die Diagnosekriterien der Diagnosecodes 1-6, 8, 9 zu erfüllen, entspricht einer *entzündlichen Mikroangiopathie (Diagnosecode 7)*.

Eine *Dermatomyositis-ähnliche (Diagnosecode 7)* Myopathie liegt beim Nachweis einer perifaszikulären Überexpression von MHC1 sowie dem Nachweis von Komplement

C5b-9 in Kapillaren vor. Fakultativ ist eine Reduktion der Kapillardichte und/ oder Verdickung von Muskelkapillaren. Jedoch fehlende perifaszikuläre Atrophie und fehlende perivaskuläre Infiltrate wie bei der Dermatomyositis.

Für eine *Vaskulitis im Muskel (Diagnosecode 8)* sprechen T-Zell- und/ oder polymorphkernige Infiltrate mit entzündlicher Invasion der Gefäßwand und Gefäßwandfragmentation. Der alleinige Nachweis perivaskulärer Infiltrate reicht nicht aus. Eine nekrotisierende Vaskulitis kann diagnostiziert werden beim Nachweis einer Gefäßwandnekrose oder Gefäßwandhyalinose, meist lassen sich dann auch polymorphkernige



(neutrophile oder eosinophile Granulozyten) nachweisen (Abb. 17, 18).

Abb.17: Vaskulitis; transmurale Infiltration und Hyalinose (HE, Muskellabor AK St. Georg)

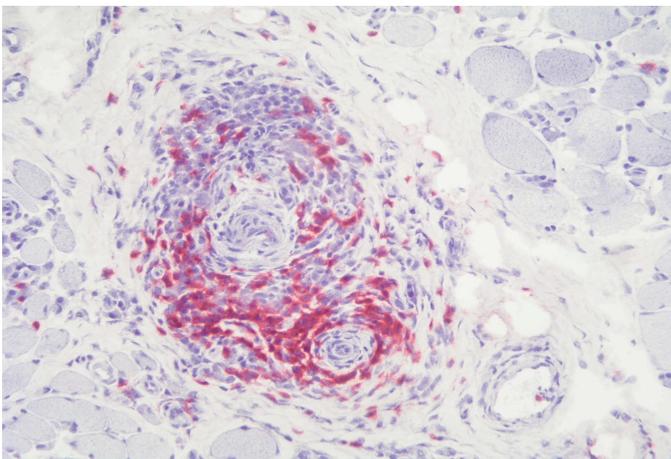


Abb.18: Vaskulitis, transmurale Infiltration durch Lymphozyten (CD8 Muskellabor AK St. Georg)

Um *diagnostisch unspezifische myopathologische Veränderungen (Diagnosecode 60)* handelt es sich bei meist gering ausgeprägten Veränderungen, die weder zur Annahme eines Normalbefundes berechtigen und nicht zur Diagnose eines der anderen myopathologischen Gewebssyndrome ausreichen, z.B. Einzelfaseratrophien, Einzelfaser-

hypertrophien, Typ-II-Faseratrophien, Fasertypenprädomianz oder geringe subsarkolemmale Mitochondriose.

Der Nachweis einer signifikanten Anzahl von Muskelfasernekrosen, de- und regenerierenden Fasern spricht für eine *nekrotisierende Myopathie (Diagnosecode 9)*. Infiltrate finden sich nur in der Nähe von Fasernekrosen aus Makrophagen und CD4 T-Zellen. Die Diagnosekriterien für 1-6, 8 müssen ausgeschlossen sein. Fakultativ ist der Nachweis von Komplement C5b-9 in Kapillaren und/ oder Nekrosen sowie myopathische Veränderungen.

Die *kongenitale Myopathie (Diagnosecode 10, 11)* ist ein myopathisches Gewebssyndrom mit dem Nachweis spezifischer lichtmikroskopisch oder elektronenmikroskopischer Strukturveränderungen. Voraussetzung für Diagnosecode 11 ist für die Central-Core-Myopathie der Nachweis eines „cores“ in der NADH-Färbung (Ausschluss eines neurogenen Gewebssyndrom), für die Nemaline-Myopathie der Nachweis von „rods“ (Gomori-Trichrom, Myotilin, Alpha-Actinin) und für eine Myopathie mit tubulären Aggregaten der Nachweis einer signifikanten Anzahl von Muskelfasern mit tubulären Aggregaten (Ausschluss anderer Myopathien).

Eine *myofibrilläre Myopathie (Diagnosecode 12)* wird diagnostiziert bei einem myopathischen Gewebssyndrom mit fokalen Ablagerungen von bestimmten Intermediärfilamenten (z.B. Desmin, Alpha-B-Cristallin, Myotilin) in Muskelfasern und einer irregulären Darstellung der myofibrillären Binnenarchitektur in der NADH-Färbung. Der Ausschluss eines neurogenen Gewebssyndrom muss erfolgen.

Für die Diagnosestellung *spezifischer Muskeldystrophien (Diagnosecode 20, 21)* muss der Nachweis eines muskeldystrophen Gewebssyndrom (Ausnahme PROMM, hier sind myopathische Veränderungen ausreichend) erfolgen. Voraussetzung für Diagnosecode 21 ist der Nachweise eines spezifischen Mangel bestimmter sarkolemmaler Proteine in der Immunhistochemie oder im Westernblot (z.B. Calpainopathie, Dysferlinopathie) oder durch den molekulargenetischen Nachweis einer spezifischen Mutation (z.B. PROMM, myotone Dystrophie, Calpainopathie, Dysferlinopathie, FSHD)

Eine *mitochondriale Myopathie (Diagnosecode 40, 41)* wird durch den Nachweis von mehreren Ragged-Red-Fibres und/ oder mehreren Cytochrom-C-Oxidase-negativen Muskelfasern und/ oder mehreren Fasern mit feintropfiger Lipidspeicherung diagnostiziert. Alternativ kann eine ausgeprägte subsarkolemmale Mitochondriose mit Nachweis abnormer Mitochondrien (parakristalline Einschlüsse) in der Elektronenmikroskopie

gesehen werden. Das Fehlen entzündlicher Infiltrate oder Kriterien für eine Einschlusskörperchen-Myopathie/ -Myositis, eine myofibrilläre Myopathie oder eine Muskeldystrophie ist von Nöten. Voraussetzung für Diagnosecode 41 ist der Nachweis einer spezifischen Mutation der mitochondrialen DNA (oder nukleären DNA) oder eines biochemischen nachgewiesenen Mangels eines Atmungskettenenzym aus Muskelgewebe.

Lipidspeichermyopathien (Diagnosecode 44, 45) gehen mit einer signifikanten Anzahl von Muskelfasern mit einer feintropfigen, vakuolären Lipidspeicherung in der Oil-Red-O-Färbung im Sarkoplasma einher. Vakuolen $> 0,2 \mu\text{m}$ in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Gomoritrichrom-Färbung bzw. im Semidünnschnitt werden beobachtet.

Fakultativ ist ein myopathisches Gewebssyndrom. Mitochondriale Veränderungen müssen ausgeschlossen werden. Voraussetzung für Diagnosecode 45 ist der Nachweis einer spezifischen Störung im Lipidmetabolismus der Muskelzelle (Betaoxidationsdefekt, Carnitinmangel, muskulärer CPT-Mangel) im Muskelgewebe oder Blut.

Bei den *Glykogenspeichermyopathien (Diagnosecode 46, 47)* kommen eine signifikante Anzahl von Muskelfasern mit einer vakuolären oder diffus vermehrten Speicherung von PAS-positivem Material vor, dass nach Vorinkubation mit Alpha-Amylase nicht nachweisbar ist. Fakultativ ist ein myopathisches Gewebssyndrom. Voraussetzung für Diagnosecode 47 ist der Nachweis einer spezifischen Störung der Glykolyse, der Glykogenolyse durch fehlende Enzymreaktivität in der Phosphorylase-Färbung (Glykogenose Typ V, McArdle) bzw. Phosphofruktokinase-Färbung (Glykogenose Typ VII, Tarui) oder der biochemischen Nachweis eines Enzymmangels (Phosphorylase-Kinase, Branching-Enzyme) aus Muskelgewebe. Die Diagnose eines M. Pompe (Glykogenose Typ II) erfordert den Nachweis einer deutlich pathologischen lysosomalen Aktivität in Vakuolen. Fakultativ kommt der molekulargenetische Nachweis einer spezifischen Mutation hinzu.

Korrelat eines *Isolierten Myoadenylat-Deaminase-Mangels (Diagnosecode 49)* ist der Nachweis einer fehlenden oder stark reduzierten Enzymreaktivität in der Myoadenylat-Deaminase-Enzymfärbung. Der Ausschluss anderer spezifischer myopathologischer Befunde muss erfolgen. Fakultativ ist der Nachweis einer spezifischen Mutation im Blut und/ oder eines fehlenden Ammoniakanstiegs im Arbeitstest.

3.5 Statistische Analyse

Die Datenanalyse erfolgte mit der statistischen Software SAS 9.2: Copyright (c) 2002-2008 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA auf einem Windows XP Professional Desktop-PC. Zunächst erfolgte eine Auflistung aller 449 Muskelbiopsiebefunde. Die Prozentangaben der in der Analyse ermittelten absoluten Zahlen wurden der Übersichtlichkeit halber auf ganze Zahlen gerundet.

Der dichotome Response „entzündlicher Muskelbiopsiebefund“ wurde aus den Diagnosecodes 1-6, 8 gebildet. Die unabhängigen Variablen sind in Kapitel 3.2 aufgelistet. Alle Variablen wurden univariat analysiert. Der Zusammenhang zwischen dem Outcome (Myositis in der Muskelbiopsie) und den Kovariablen wurde mit Kreuztabellen und einem logistischen Regressionsmodell geprüft. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mit dem exakten Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Yates-Test. Die Selektion der einflussreichen Größen auf den entzündlichen Muskelbiopsiebefund erfolgte mit einer schrittweisen Selektion sowie einer Vorwärts- und Rückwärtsselektion.

4 Ergebnisse

4.1 Auflistung der Muskelbiopsiefunde

Die Biopsieergebnisse der 449 Patienten mit dem klinischen Merkmal einer Myalgie sind in Tabelle 2 aufgeführt. Den Unterschied zwischen der dritten und vierten Spalte machen die Patienten mit Diagnosecode 7 (13 Patienten) aus. In Spalte drei werden diese Patienten zu den diagnostisch unspezifischen Befunden gerechnet, so dass hier der Diagnosecode 60 (diagnostisch unspezifischen Befunde) 35 % (n=156) der Patienten ausmacht und die Diagnosecodes 1-6 plus 8 (entzündliche Muskelerkrankung) 9 % (n=42) der Patienten. In Spalte vier werden die Patienten mit Diagnosecode 7 zu den entzündlichen Muskelerkrankungen gerechnet. Hier machen die Diagnosecodes 1-8 12 % (n=55) des Kollektivs aus und die diagnostisch unspezifischen Befunde 32 % (n=143). Auf den Grund für die gesonderte Betrachtung wird in Kapitel 5 näher eingegangen. Von den 449 untersuchten Patienten hatten 26 % (n=119) andere Myopathien gemäß den Diagnosecodes. Die neurogenen Befunde machten 6 % (n=25) und die Normalbefunde machten 24 % (n=107) der Patienten aus.

Tabelle 2: Auflistung der Muskelbiopsiefunde der 449 Patienten. In Spalte 3 werden die 13 Patienten mit Diagnosecode 7 zu den diagnostisch unspezifischen Befunden gezählt, in Spalte 4 werden diese Patienten zu den entzündlichen Befunden gerechnet.

1) ohne Einschlusskörpermyopathien + myofibrilläre Myopathien

2) auch distale Myopathien

3) in der Gruppe ohne Diagnosecode 7 wurden die Biopsien als diagnostisch unspezifisch eingeordnet

Code	Diagnosen	Myositiden exkl. Diagnosecode 7 (n)	Myositiden inkl. Diagnosecode 7 (n)
	Myositis	38	51
1	- davon Dermatomyositis	8	8
2	- davon Polymyositis	8	8
3	- davon Polymyositis mit mitochondrialen Veränderungen	4	4
4	- davon Einschlusskörperchen Myositis	4	4
5	- davon andere Myositiden (granulomatöse Myositis, interstitielle Myositis, HIV-Myositis)	13	13
6	- davon Faszitiis	1	1
7	- davon Mikro-/ Perivaskulitis, entzündliche Mikroangiopathie jeweils + ischämische Folgeveränderungen ³⁾	-	13
8	Vaskulitis	4	4
9	nekrotisierende Myopathie	4	4
10	kongenitale Myopathie	4	4
11	- davon 1x Central-Core, 1x Nemaline, 2x Myopathie mit tubulären Aggregaten)	4	4
12	myofibrilläre Myopathie²⁾	2	2
20	Muskeldystrophie / LGMD / distale Myopathien¹⁾ / FSH / DM / CMD / myotone Dystrophien	11	11
21	- davon 4x PROMM, 1x DM1, 2x Dysferlinopathie, 1x Calpainopathie, 1x FSHD	9	9
30	Einschlusskörperchen Myopathien²⁾	0	0
40	mitochondriale Myopathie / deutliche Funktionsstörung	28	28
41	- davon 3x Komplex I + COX - Mangel, 2x multiple Deletionen	4	4
44	Lipidspeichermyopathie / deutliche Lipidspeicherung	14	14
45	- davon mit nachgewiesenem Carnitinmangel / CPT-Mangel / Acyl-CoA-Defekt	0	0
46	Glykogenosen	12	12
47	- davon 1x Typ II, 2x Typ IV, 3x Typ V, 3x Typ VI	9	9
49	MAD-Mangel (isoliert)	7	7
50	andere Myopathien	37	37
1-08	Myositis + Vaskulitis	42	55
9-59	Myopathien	119	119
60	diagnostisch unspezifische Befunde ³⁾	156	143
70	neurogen	25	25
80	Fett-/ Bindewebe, terminale Veränderungen ohne Zuordnung	0	0
90	Normalbefunde	107	107
	Gesamtbefunde	449	449

4.2 Univariate Analyse der Patientendaten

Von 449 Patienten mit dem klinischen Merkmal Myalgie hatten 9 % (n=42) eine *entzündliche Myopathie gemäß den Diagnosecodes 1-6 + 8* (Kapitel 3.2). Einen anderen, nicht zu einer entzündlichen Myopathie passenden Muskelbiopsiefund (alle anderen Diagnosecodes) hatten 91 % (n=407) der Patienten.

Von allen Patienten mit Myalgie waren 51 % (n=231) *männlich* und 49 % (n=218) *weiblich*. Bei 49 % (n=218) fand sich eine normwertige *Kreatinkinase (CK)*. 24 % (n=110) der Patienten hatten eine pathologisch erhöhte, jedoch weniger als zweifach erhöhte CK. 14 % (n=64) der Patienten hatten eine pathologische, zwei bis vierfach erhöhte CK. Eine vierfach oder mehr erhöhte CK lag bei 13 % (n=57) dieser Patienten vor. Von den 449 Patienten hatten 78 % (n=349) einen nicht auf eine myogene Muskelveränderung hinweisenden (normalen oder neurogenen) *Elektromyographiebefund*. 15 % (n=70) der Patienten hatten einen auf eine Myopathie hinweisenden Elektromyographiebefund ohne Nachweis pathologischer Spontanaktivität. Bei 7 % (n=30) der Patienten lagen sowohl myogene EMG Veränderungen als auch pathologische Spontanaktivität vor.

In der *Magnetresonanztomographie (MRT)* hatten 67 % (n=300) einen unauffälligen Befund. Bei 26 % (n=119) der Patienten lag ein Muskelödem vor. Andere pathologische Befunde (Muskelatrophie, fettige Degeneration ohne Muskelödem) fanden sich bei 7 % (n=30) der Patienten.

Zur *Familienanamnese* waren bei 31 % (n=140) der Patienten keine Informationen dokumentiert. Bei 64 % (n=286) der Patienten war die Familienanamnese ohne Hinweis auf eine neuromuskuläre Erkrankung. Bei 5 % (n=23) der Patienten lieferte die Familienanamnese Hinweise auf eine neuromuskuläre Erkrankung.

Bei 80 % (n=361) der Patienten waren in der körperlichen Untersuchung keine *Paresen* der Muskulatur nachweisbar. Bei 20 % (n=88) der Patienten konnte eine Parese nachgewiesen werden.

Bei 76 % (n=342) der Patienten wurde keine *Komorbidität* (Kapitel 3.2) festgestellt.

Bei 24 % (n=107) der Patienten lag eine Komorbidität vor.

Insgesamt hatten 85 % (n=381) einen normalen *CRP-Wert*. Bei 12 % (n=54) der Patienten war das CRP mit Werten zwischen 5 mg/l und 20 mg/l pathologisch erhöht. 3 % (n=14) der Patienten hatten einen mehr als 20 mg/l erhöhten CRP-Wert.

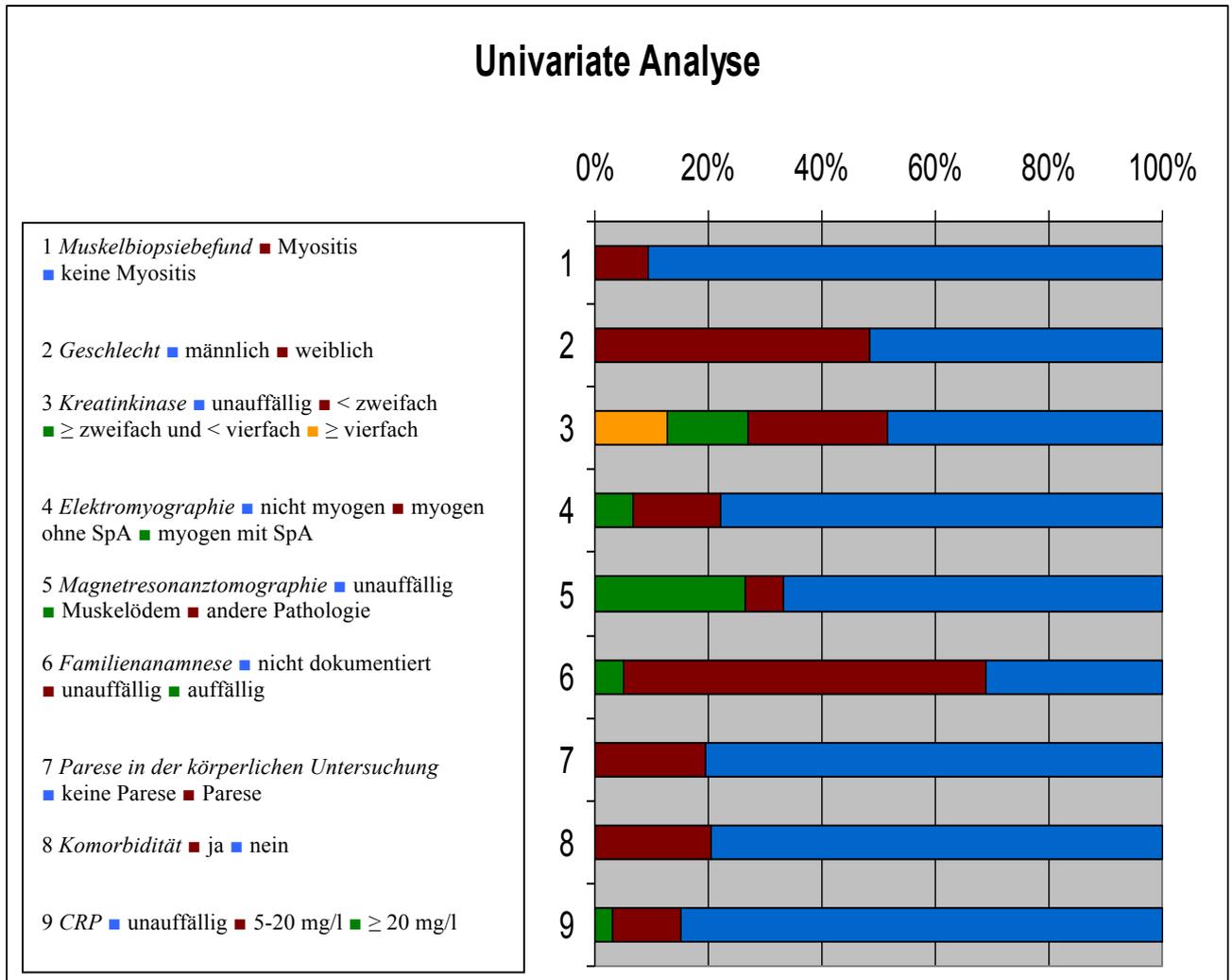


Tabelle 3: Darstellung der univariaten Analyse der Untersuchungsbefunde

Das Patientenkollektiv von 449 Patienten verteilte sich auf ein Alter von 15 Jahren bis 81 Jahre. Der Mittelwert lag bei 49,6 Jahren und der Median bei 49 Jahren.

Die 9 % (n=42) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund hatten einen Altersmittelwert von 53,9 Jahren und eine Streuung (Standardabweichung) von 13,8 Jahren. Die 91 % (n=407) der Patienten ohne entzündlichen Muskelbiopsiefund hatten einen Altersmittelwert von 49,2 Jahren und eine Standardabweichung von 14,2 Jahren.

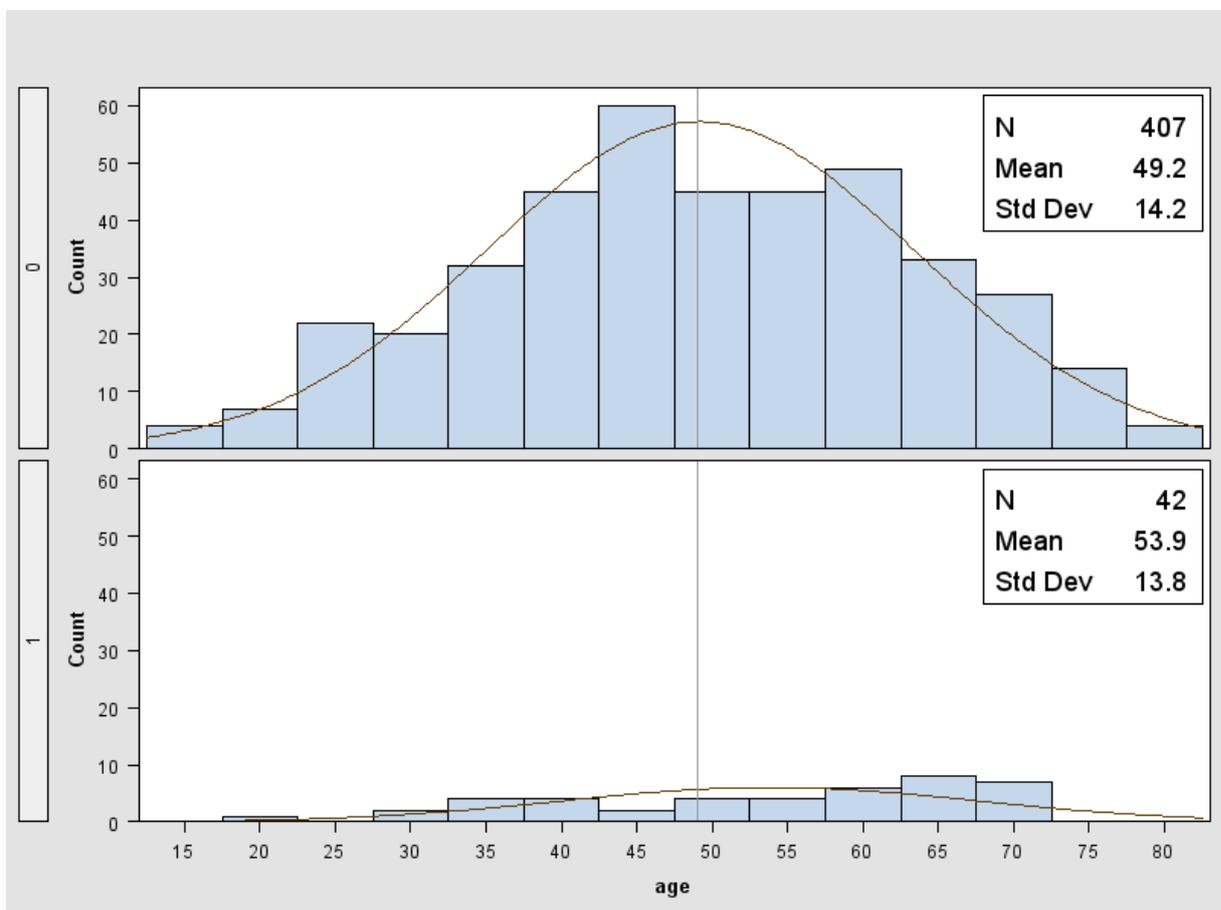


Abbildung 19: Verteilung des Alters nach entzündlichen Muskelbiopsiefunden und nicht entzündlichen Muskelbiopsiefunden.

4.3 Bivariate Analyse der Patientendaten in Bezug auf den Muskelbiopsiebefund

Von den 91 % (n=407) der Patienten mit Myalgien und nicht entzündlichem Muskelbiopsiebefund waren 47 % (n=193) Frauen und 53 % (n=214) Männer.

Von den 9 % (n=42) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiebefund waren 60 % (n=25) Frauen und 40 % (n=17) Männer (p=0,1470).

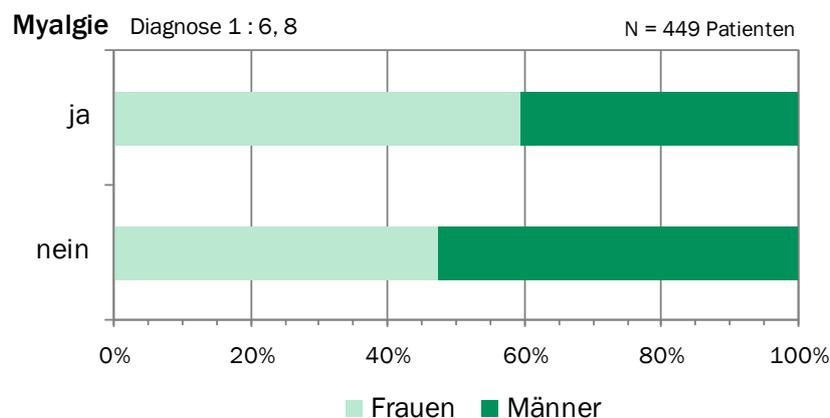


Abbildung 20: Geschlecht und Muskelbiopsiebefund. Die Abbildung zeigt 449 Patienten mit Myalgien. Auf der y-Achse sind die Myalgiepatienten mit Diagnosecodes 1-6, 8 Ja/Nein aufgetragen und auf der x-Achse das Verhältnis Frauen/Männer.

Von den 91 % (407) der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund hatten 49 % (n=201) eine normwertige CK. 26 % (n=105) dieser Patienten hatten eine pathologisch erhöhte, jedoch weniger als zweifach erhöhte CK. 13 % (n=54) dieser Patienten hatten eine pathologische, zwei- bis vierfach erhöhte CK.

Bei 12 % (n=47) der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund entsprach der CK-Wert mehr als dem vierfachen des Normwertes.

Unter den 9 % (n=42) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund hatten 40 % (n=17) eine CK im Normbereich und 12 % (n=5, p=0,0580) dieser Patienten einen pathologischen, jedoch weniger als zweifach erhöhten CK-Wert.

Bei 24 % (n=10, p=0,1002) der Patienten fand sich eine zwei- bis vierfach erhöhte CK. 24 % (n=10, p=0,0468) der Patienten mit entzündlichem Muskelbiopsiefund hatten einen mehr als das Vierfache des Normwertes erhöhten CK-Wert. Für eine größer als zweifach erhöhte CK ergab sich ein p-Wert von 0,0030.

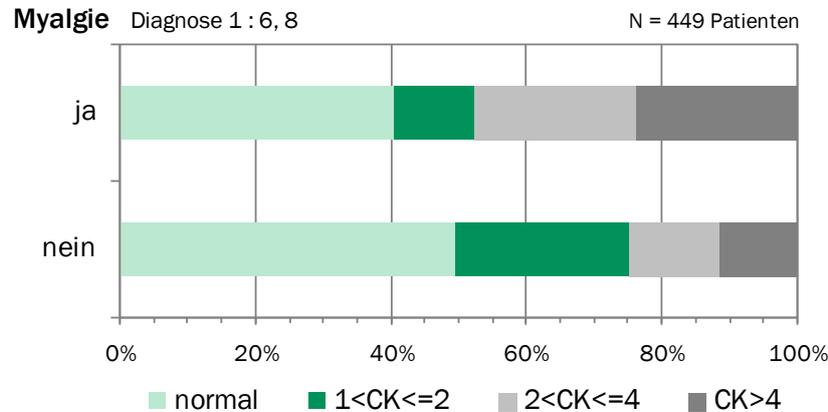


Abbildung 21: Kreatinkinase und Muskelbiopsiefund. Die Abbildung zeigt 449 Patienten mit Myalgie. Auf der y-Achse sind die Myalgiepatienten mit Diagnosecodes 1-6, 8 Ja/Nein aufgetragen und auf der x-Achse die Kreatinkinase-Werte (normal; kleiner zweifach erhöht; größer zweifach und kleiner vierfach erhöht; größer vierfach erhöht).

Von den 91 % (n=407) der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund hatten 81 % (n=328) einen Elektromyographiebefund ohne myogene Veränderungen. Bei 15 % (n=62) dieser Patienten lag ein myogener Elektromyographiebefund ohne Nachweis pathologischer Spontanaktivität vor. Ein myogener Elektromyographiebefund mit Nachweis pathologischer Spontanaktivität lag bei 4 % (n=17) der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund vor.

Unter den 9 % (n=42) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund hatten 50 % (n=21) einen Elektromyographiebefund ohne myogene Veränderungen ($p < 0,0001$).

Bei 19 % (n=8) dieser Patienten konnte in der Elektromyographie myogene Veränderungen ohne pathologische Spontanaktivität nachgewiesen werden ($p = 0,5049$). Bei 31 % (n=13) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund konnten in der Elektromyographie myogene Veränderungen und pathologische Spontanaktivität nachgewiesen werden ($p < 0,0001$).

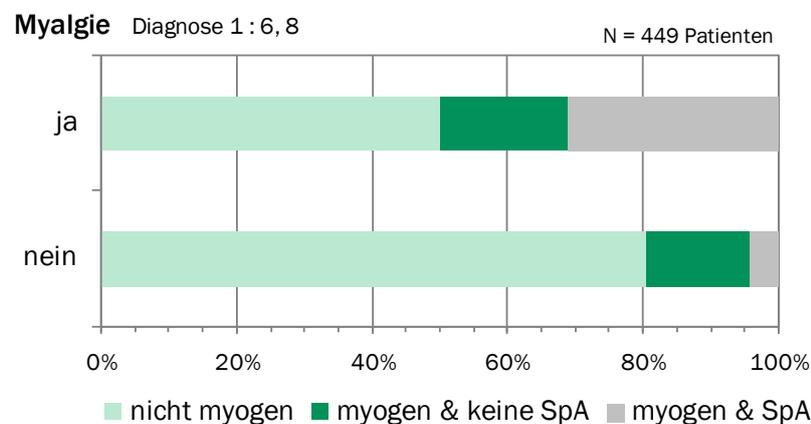


Abbildung 22: Elektromyographie und Muskelbiopsiefund. Die Abbildung zeigt 449 Patienten mit Myalgien. Auf der y-Achse sind die Myalgiepatienten mit Diagnosecodes 1-6, 8 Ja/Nein aufgetragen und auf der x-Achse der Elektromyographiebefund (keine myogenen Veränderungen; myogene Veränderungen ohne SpA; myogene Veränderungen mit SpA).

Von den 91 % (n=407) der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund hatten 70 % (n=284) einen unauffälligen Befund in der Magnetresonanztomographie. 23 % (n=96) dieser Patienten hatten ein Muskelödem. 7 % (n=27) dieser Patienten waren aufgrund einer anderen Pathologie (Muskelatrophie, fettige Degeneration) weder als Normalbefund noch als Patienten mit Muskelödem klassifiziert.

Unter den 9 % (n=42) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund waren 38 % (n=16) als Normalbefund klassifiziert ($p < 0,0001$). 7 % (n=3) dieser Patienten waren aufgrund einer anderen Pathologie (Muskelatrophie, fettige Degeneration) weder als Normalbefund noch als Patienten mit Muskelödem klassifiziert ($p = 0,5096$). Unter den Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund wurde bei 55 % (n=23) ein Muskelödem diagnostiziert ($p < 0,0001$).

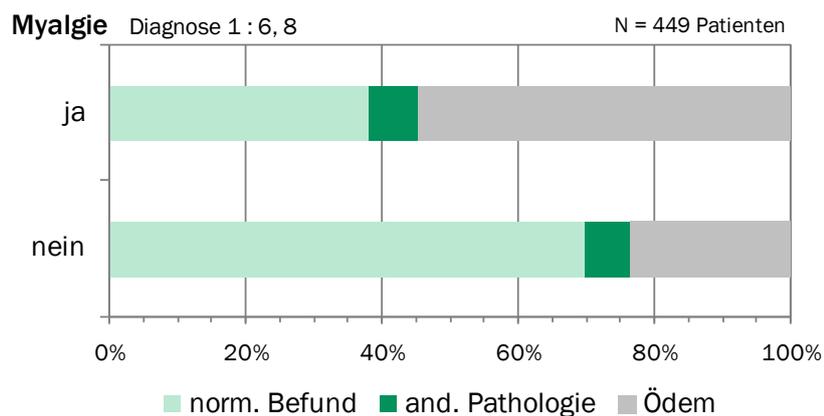


Abbildung 23: Magnetresonanztomographie und Muskelbiopsiefund. Die Abbildung zeigt 449 Patienten mit Myalgien. Auf der y-Achse sind die Myalgiepatienten mit Diagnosecodes 1-6, 8 Ja/Nein aufgetragen und auf der x-Achse die Magnetresonanztomographie in Normalbefund; andere Pathologie und Muskelödem (siehe Material und Methoden).

Von den 91 % (n=407) der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund wurde bei 31 % (n=125) keine Familienanamnese erhoben und bei 64 % (n=261) eine unauffällige Familienanamnese. Bei 5 % (n=21) dieser Patienten wurde eine für neuromuskuläre Erkrankungen positive Familienanamnese erhoben.

Von den 9 % (n=42) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund wurde bei 36 % (n=15) keine Familienanamnese erhoben und bei 59 % (n=25) eine unauffällige Familienanamnese. Bei 5 % (n=2) dieser Patienten wurde eine für neuromuskuläre Erkrankungen positive Familienanamnese erhoben ($p > 0,5$).

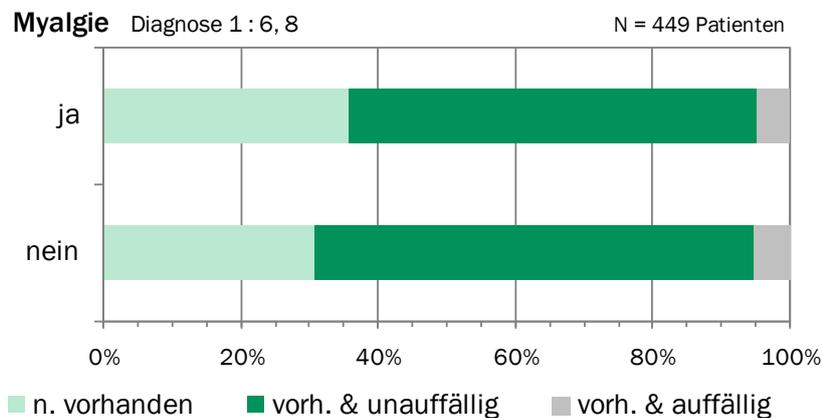


Abbildung 24: Familienanamnese und Muskelbiopsiefund. Die Abbildung zeigt 449 Patienten mit Myalgien. Auf der y-Achse sind die Myalgiepatienten mit Diagnosecodes 1-6, 8 Ja/Nein aufgetragen und auf der x-Achse die Familienanamnese in nicht erhoben; unauffällig; auffällig in Bezug auf neuromuskuläre Erkrankungen.

Von den 91 % (n=407) der Patienten mit nicht eindeutig entzündlichem Muskelbiopsiebefund wurde bei 83 % (n=338) in der klinischen Untersuchung keine Parese diagnostiziert. Bei 17 % (n=69) wurde eine Parese diagnostiziert.

Von den 9 % (n=42) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiebefund wurde bei 55 % (n=23) in der klinischen Untersuchung keine Parese diagnostiziert. Bei 45 % (n=19) dieser Patienten wurde eine Parese diagnostiziert ($p < 0,0001$).

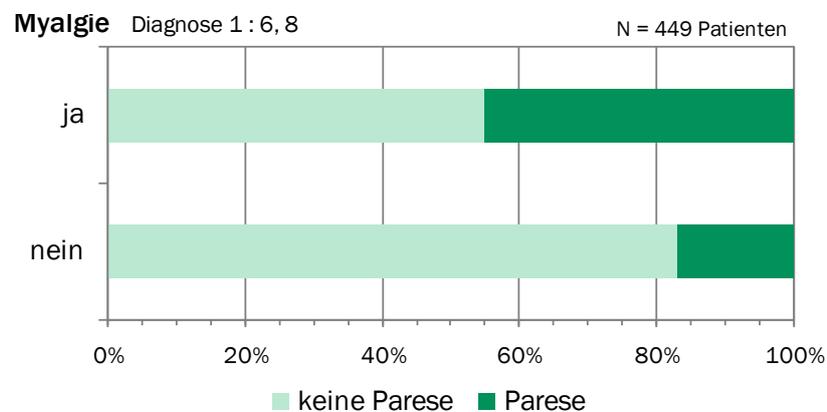


Abbildung 25: Parese in der klinischen Untersuchung und Muskelbiopsiebefund. Die Abbildung zeigt 449 Patienten mit Myalgien. Auf der y-Achse sind die Myalgiepatienten mit Diagnosecodes 1-6, 8 Ja/Nein aufgetragen und auf der x-Achse die Parese in der körperlichen Untersuchung in Ja/Nein.

Von den 91 % (n=407) der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund wurde bei 76 % (n=310) keine Komorbidität diagnostiziert. Bei 24 % (n=97) dieser Patienten wurde eine Komorbidität diagnostiziert.

Von den 9 % (n=42) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund wurde bei 76 % (n=32) keine Komorbidität diagnostiziert.

Bei 24 % (n=10) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund wurde eine Komorbidität diagnostiziert ($p > 0,5$).

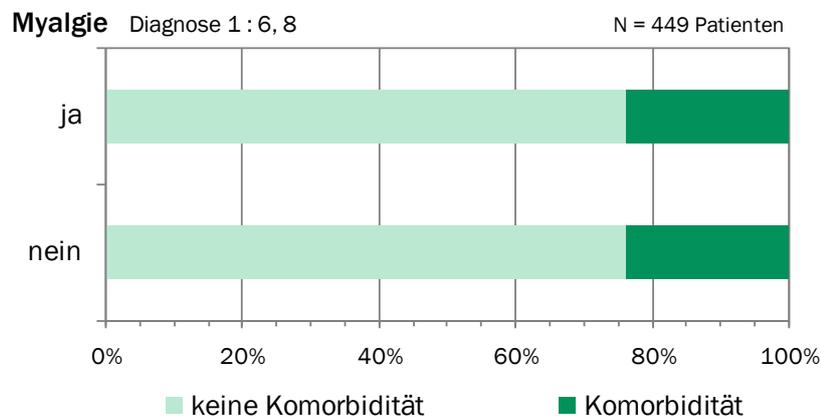


Abbildung 26: Komorbidität und Muskelbiopsiefund. Die Abbildung zeigt 449 Patienten mit Myalgien. Auf der y-Achse sind die Myalgiepatienten mit Diagnosecodes 1-6, 8 Ja/Nein aufgetragen und auf der x-Achse der Parameter Komorbidität (siehe Material und Methoden) in Ja/Nein.

Von den 91 % (n=407) der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund hatten 85 % (n=348) einen unauffälligen CRP-Wert. 12 % (n=47) dieser Patienten hatten einen pathologischen CRP-Wert zwischen 5 mg/l und 20 mg/l. Bei 3 % (n=12) der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund war der CRP-Wert größer als 20 mg/l.

Von den 9 % (n=42) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund hatten 79 % (n=33) einen unauffälligen CRP-Wert. 17 % (n=7) dieser Patienten hatten einen pathologischen CRP-Wert zwischen 5 mg/l und 20 mg/l. Bei 4 % (n=2) der Patienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiefund war der CRP-Wert größer als 20 mg/l (p=0,2567).

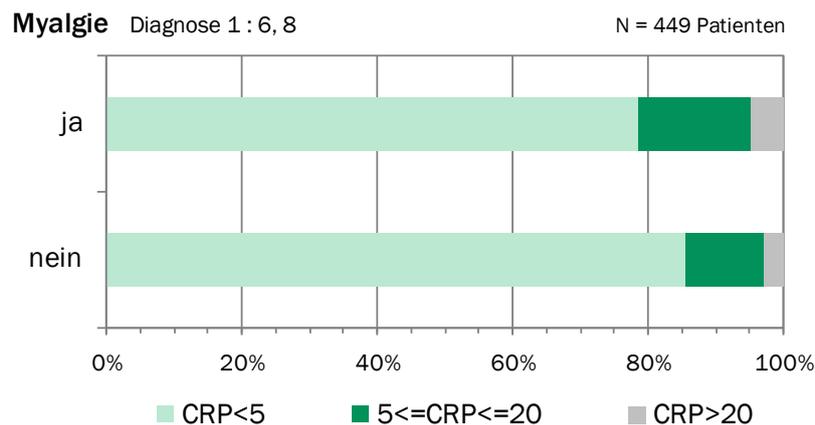


Abbildung 27: CRP-Wert und Muskelbiopsiefund. Die Abbildung zeigt 449 Patienten mit Myalgien. Auf der y-Achse sind die Myalgiepatienten mit Diagnosecodes 1-6, 8 Ja/Nein aufgetragen und auf der x-Achse der CRP-Wert in CRP <5mg/l; CRP 5-20mg/l; CRP >20mg/l.

4.4 Multivariate Analyse der Patientendaten in Bezug auf den Muskelbiopsiebefund

In der Vorselektion mittels rückwärts-, vorwärts- und schrittweiser Selektion zeigten sich jeweils die Patientendaten zu Elektromyographiebefund und Magnetresonanztomographie als die besten Vorhersageparameter für einen entzündlichen Muskelbiopsiebefund. In einem mit diesen beiden Parametern gerechneten logistischen Modell ergeben sich p-Werte von $<0,0001$ für den Elektromyographiebefund und $0,0195$ für die Magnetresonanztomographie, so dass mit diesen Parametern die statistische Prädiktion der Muskelbiopsiebefunde unternommen wurde.

Myositis in der Muskelbiopsie

	nein	ja	Total
nein	87,97 % (n=395)	6,46 % (n=29)	94,43 % (n=424)
ja	2,67 % (n=12)	2,90 % (n=13)	5,57 % (n=25)
Total	90,65 % (n=407)	9,35 % (n=42)	100 % (n=449)

Tabelle 4: Statistische Vorhersage des Muskelbiopsiebefundes mit dem logistischen Modell aus Muskelödem im MRT und myogenen EMG-Veränderungen mit pathologischer Spontanaktivität.

Dieses Modell hatte eine Gesamtfehlerrate von $9,13\%$ und eine richtige Klassifikation bei $90,87\%$. Für die Prädiktion eines Muskelbiopsiebefundes mit dem gerechneten Modell aus Muskelödem im MRT und myogenen EMG-Veränderungen mit pathologischer Spontanaktivität ergaben sich eine Sensitivität von $30,95\%$ und eine Spezifität von $97,05\%$.

4.5 Untergruppenanalysen

4.5.1 Untergruppenanalyse der Patienten mit myogenen Veränderungen in der Elektromyographie

Alle Patienten mit myogenen Veränderungen in der Elektromyographie wurden untersucht. Es handelt es sich um Kollektiv von 100 Patienten. Von den 100 Patienten hatten 79 % (n=79) einen nicht mit einer Muskelentzündung zu vereinbarenden Muskelbiopsiefund und 21 % (n=21) der Patienten hatten einen mit einer Muskelentzündung zu vereinbarenden Muskelbiopsiefund.

Von den 79 % (n=79) der Patienten mit einem nicht mit einer Muskelentzündung zu vereinbarenden Muskelbiopsiefund hatten 78 % (n=62) myogene Veränderungen ohne pathologische Spontanaktivität und 22 % (n=17) der Patienten myogene Veränderung mit pathologischer Spontanaktivität. Von den 21 % (n=21) der Patienten mit einem mit einer Muskelentzündung zu vereinbarenden Muskelbiopsiefund hatten 38 % (n=8) myogene Veränderungen ohne pathologische Spontanaktivität und 62 % (n=13) myogene Veränderung mit pathologischer Spontanaktivität ($p=0,0003$).

In einem logistischen Modell zeigten sich durch eine Vorselektion mittels rückwärts, vorwärts und schrittweiser Selektion jeweils die Patientendaten zu Magnetresonanztomographie und myogenem Elektromyographiebefund als die besten Vorhersageparameter für einen entzündlichen Muskelbiopsiefund.

In einem mit diesen beiden Parametern gerechneten logistischen Modell ergeben sich p-Werte von 0,0942 für die Magnetresonanztomographie und von 0,0093 für den Parameter myogener Elektromyographiebefund.

4.5.2 Untergruppenanalyse der Patienten mit Familienanamnese

Untersucht wurden alle Patienten mit erhobener Familienanamnese. Es handelt sich um ein Kollektiv von 309 Patienten. Von diesen 309 Patienten hatten 91 % (n=282) einen nicht mit einer Muskelentzündung zu vereinbarenden Muskelbiopsiebefund und 9 % (n=27) der Patienten hatten einen mit einer Muskelentzündung zu vereinbarenden Muskelbiopsiebefund. Von den 91 % (282) der Patienten mit einem nicht mit einer Muskelentzündung zu vereinbarenden Muskelbiopsiebefund hatten 93 % (n=261) eine unauffällige Familienanamnese und 7 % (n=21) hatten eine positive Familienanamnese in Bezug auf neuromuskuläre Erkrankungen.

Von den 9 % (n=27) der Patienten mit einem mit einer Muskelentzündung zu vereinbarenden Muskelbiopsiebefund hatten 93 % (n=25) eine unauffällige Familienanamnese und 7 % (n=2) hatten eine im Bezug auf neuromuskuläre Erkrankungen auffällige Familienanamnese.

In einer Vorselektion mittels rückwärts, vorwärts und schrittweiser Selektion zeigte sich, dass der Parameter „erhobene Familienanamnese“ für ein multivariates Modell keine Rolle spielt.

5 Diskussion

Das Ziel der Arbeit war es, aus einem Kollektiv von 449 Patienten mit Myalgien geeignete klinische Prädiktoren für die Vorhersage eines entzündlichen Muskelbiopsiebefundes zu determinieren.

Myalgien können auf verschiedenste Weise klassifiziert werden, so lassen sich beispielsweise Myalgien schon in Ruhe von belastungsabhängigen Myalgien unterscheiden. Da aus der Anamnese nicht immer deutlich hervorgeht, ob es sich um Myalgien in Ruhe oder unter Belastung handelt und da der Übergang zwischen den Formen häufig fließend ist, wurden zur Klärung der Fragen dieser Arbeit alle über Myalgien klagenden Patienten zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst.

Die Diskussion setzt sich zusammen aus der univariaten Analyse, der bivariaten Analyse und letztendlich der multivariaten Analyse mit dem Versuch der Erstellung eines Diagnosescores.

5.1 Häufigkeit der Untersuchungsbefunde unter allen Myalgiepatienten

Unter den 449 Muskelbiopsien lagen die entzündlichen Befunde mit einem Auftreten von 9 % im Rahmen vergleichbarer Arbeiten (37). Unter den untersuchten Parametern - Kreatinkinase, Elektromyographie, Magnetresonanztomographie, Familienanamnese, Parese in der körperlichen Untersuchung, den Komorbiditäten und dem CRP-Wert - lassen sich keine auffälligen Häufungen erkennen.

Myalgien haben zahlreiche Differentialdiagnosen und kommen neben vielen primären Muskelerkrankungen auch bei diversen anderen neuromuskulären Erkrankungen, Neuropathien, rheumatischen und systemisch-entzündlichen Erkrankungen sowie Virusinfektionen vor (33). Die Vielfalt der Differentialdiagnosen macht aus den Myalgien ein interdisziplinäres Symptom, welches mit einer Vielzahl weiterer Symptome einhergehen kann. Allein das Symptom Myalgie wird in den meisten Fällen wenig diagnostische Hinweise liefern, sondern bedarf zu seiner Abklärung breiterer Diagnostik.

5.2 Mögliche Prädiktoren für einen entzündlichen Muskelbiopsiefund

Das *Geschlechterverhältnis* bei Myalgien war insgesamt mit 51 % Männern und 49 % Frauen ausgeglichen. Unter den nicht entzündlichen Muskelbiopsiefunden überwogen die Männer leicht mit 53 % zu einem Anteil von 47 % Frauen. Bei Betrachtung der Patienten mit entzündlichen Veränderungen in der Muskelbiopsie überwogen die Frauen mit einem Anteil von 60 % gegenüber den Männern mit 40 %. Ein größerer Anteil Frauen als Männer unter den entzündlichen Muskelerkrankungen war zu erwarten und ist in der Literatur beschrieben (9, 10, 14, 38, 39). Die Tatsache, dass für die nicht erregerbedingten entzündlichen Muskelerkrankungen eine autoimmune Genese diskutiert wird und Autoimmunerkrankungen bei Frauen mit bis zu 78 % deutlich häufiger auftreten als bei Männern, könnte die Häufung des weiblichen Geschlechts erklären (5, 40-44). Warum Autoimmunerkrankungen gehäuft bei Frauen vorkommen ist bislang unklar und wird kontrovers diskutiert (41-43).

Unter den entzündlichen Biopsiefunden fanden sich sowohl junge als auch alte Patienten mit einer *Altersverteilung* von 15 Jahren bis 81 Jahre. Polymyositiden und Dermatomyositiden werden in allen Altersgruppen beobachtet, von der frühen Kindheit bis ins späte Erwachsenenalter (10, 14). Der Altersgipfel im Jugendalter liegt bei der DM zwischen 5 und 14 Jahren und im Erwachsenenalter bei der DM und PM in der fünften und sechsten Lebensdekade (14). Marie et al. haben den Einfluss des Alters auf verschiedene Charakteristika der Polymyositis und Dermatomyositis des Erwachsenen dargestellt. Eine Anzahl von 79 retrospektiv analysierten PM und DM Patienten wurde bei einem Grenzwert von 65 Jahren in eine jüngere und in eine ältere Gruppe eingeteilt. In der älteren Gruppe fanden sich Komplikationen wie eine Beteiligung des Ösophagus, bakterielle Pneumonien und Malignome signifikant häufiger (45). Bei Patienten mit Myalgie eignet sich das Alter nicht, um auf die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Myositis zu schließen.

Die Parameter Serum-CK mehr als zweifach erhöht, EMG mit dem Nachweis myopathischer Veränderungen und pathologischer Spontanaktivität, MRT mit dem Nachweis eines Muskelödems und eine Parese in der körperlichen Untersuchung sind

signifikant mit dem Vorliegen eines entzündlichen Muskelbiopsiebefundes assoziiert und werden im Folgenden diskutiert.

Die *Serum-CK* stellt neben anderen Enzymen wie der Aldolase, der Laktat-Dehydrogenase (LDH) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) einen geeigneten Marker für den Untergang von Muskelzellen dar (14). Da die AST, die Aldolase und die LDH ebenfalls in Hepatozyten vorkommen und die LDH auch in Erythrozyten, ist die CK der spezifischste und wichtigste laborchemische Parameter für den Untergang von Muskelzellen (14). Beim diagnostischen Einsatz der CK muss jedoch manches beachtet werden. Eine CK Erhöhung bis zum fünfzigfachen des Normwertes findet sich sowohl bei akuten Myositiden und nekrotisierenden Myopathien, als auch bei Muskeldystrophien (31). Trotzdem gibt es Polymyositiden und Dermatomyositiden, bei welchen keine erhöhte Serum CK nachgewiesen werden können (31). Während akute Myositiden häufig mit erhöhten CK-Werten einhergehen, werden in Stadien der Inaktivität oder Remission oftmals keine pathologischen CK-Werte gemessen (14). Erhöhte CK-Werte kommen ebenfalls bei zahlreichen anderen Muskelerkrankungen vor, z.B. bei Muskeldystrophien, Glykogenosen und bei Rhabdomyolyse (31). Denervationsprozesse bei Motoneuronerkrankungen, Poly- und Mononeuropathien stellen weitere Differenzialdiagnosen eines erhöhten CK-Wertes dar (31). Erhöhte CK-Werte können außerdem durch folgende Ursachen hervorgerufen sein – Drogenkonsum, Toxine, Alkohol, körperliche Belastung, Trauma, Hyperthermie, Schwangerschaft, Tumorerkrankungen, Infektionen, endokrine Erkrankungen (v.a. Hypothyreose) und Medikamente (v.a. Statine) (46-58). In der EXCEL-Studie wurden mögliche Effekte von Lovastatin auch auf die Serum-CK untersucht. Es fanden sich bei 29 % von 1650 nicht an einer Myopathie leidenden Patienten unter Placebo erhöhte CK-Werte (59, 60). Eine Makro-CK sind CK-Varianten mit hoher Molekülmasse, die eine fälschlich hohe CK-Konzentration vortäuschen. Die Makro-CK-Typ 1 entsteht durch Bindung der CK an spezifische Antikörper, findet sich meist bei älteren Patienten und ist ohne Krankheitsassoziation (31). Bei Bestimmung der CK sollten Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen beachtet werden (61). Verschiedene Arbeiten haben sich mit der Analyse von klinisch unauffälligen Patienten mit erhöhter Serum-CK beschäftigt (46, 48, 54). Prella et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der CK und dem Alter. So ist das Risiko für einen pathologischen Muskelbiopsiebefund bei

jüngeren Patienten mit höheren CK-Werten deutlich erhöht (54). Während Prella et al. von 114 beschwerdefreien Patienten mit chronischer Hyper-CKämie nur in 18,4 % eine definitive Diagnose durch eine Muskelbiopsie stellen konnten (54), stellten Fernandez et al. in einer ähnlichen Arbeit von 104 asymptomatischen Patienten mit chronischer Hyper-CKämie in 55 % eine Diagnose (48). 2007 fanden Filosto et al. bei einer Arbeit über Patienten mit lediglich Muskelschmerzen einen Zusammenhang zwischen einer größer als siebenfach erhöhten Serum-CK und der Diagnose einer metabolischen Myopathie (62). Dabby et al. zeigten in einer Arbeit über 40 Patienten mit asymptomatischer oder minimal symptomatischer CK-Wert Erhöhung die Verteilung von Muskelbiopsiebefunden in Abhängigkeit der Höhe des CK-Wertes. Es fanden sich in zwei Gruppen (CK < 1000 U/L und CK > 1000 U/L) ein fast identischer Anteil von abnormalen Muskelbiopsiebefunden.

Mustafa et al. fanden in einer Arbeit über 30 Patienten mit einer idiopathischen entzündlichen Myopathie eine pathologische Serum-CK in 90 %, während die Lebertransaminasen AST/ALT mit 72 % und LDH mit 88 % pathologisch erhöht waren (10).

In der vorliegenden Arbeit wurden die CK-Werte in vier Gruppen geteilt (Normal – < 2fach – 2fach bis 4fach - > 4fach). Der Anteil der Normwerte macht in der Gruppe ohne entzündlichen Biopsiebefund knapp die Hälfte und in der Gruppe mit entzündlichem Biopsiebefund 40 % aus, was beides mit der diskutierten Literatur zu vereinbaren ist. Aufgrund der aufgezählten Differenzialdiagnosen einer leicht erhöhten Serum-CK wurde die Gruppe der kleiner zweifach erhöhten CK-Werte als unspezifisch gewertet, da diese Werte im Hinblick auf das Vorliegen einer neuromuskulären Erkrankungen keine ausreichende Trennschärfe aufwiesen (62). Ein Anteil dieser Patienten von 26 % unter den Patienten mit nicht entzündlichem Biopsiebefund spricht sicherlich für die Heterogenität dieser Gruppe. Unter den entzündlichen Biopsiebefunden machen diese Patienten 12 % aus. Die beiden Gruppen der größer zweifach und größer vierfach erhöhten CK-Werte machen bei den Patienten mit nicht entzündlichen Muskelbiopsien mit Anteilen von 13 % und 12 % lediglich ein Viertel aus, während der Anteil dieser Patienten unter den Patienten mit einem entzündlichem Muskelbiopsiebefund mit jeweils 24 % knapp die Hälfte ausmacht und damit signifikant positiv mit einer entzündlichen Myopathie assoziiert ist. Da sich hinter der Gruppe der Patienten ohne entzündlichen Biopsiebefund zahlreiche neuromuskuläre Erkrankungen,

aber auch 107 muskelbiopsische Normalbefunde verbargen, korreliert die Verteilung der CK-Werte gut mit denen aus der Literatur.

Die *Elektromyographie* ist ein wichtiges Mittel zur Diagnostik entzündlicher und nicht entzündlicher Muskelerkrankungen. Mit Hilfe konzentrischer EMG-Nadeln werden aber lediglich ein Teil der motorischer Einheiten erfasst. Die aus einem gesunden Muskel abgeleiteten Aktionspotentiale sind Summationen mehrere Aktionspotentiale von Muskelfasern derselben motorischen Einheit (63). Die Größe der Potentiale ist abhängig von der Größe der motorischen Einheit und der Zahl seiner Muskelfasern. Bei den meisten entzündlichen Muskelerkrankungen resultieren die charakteristischen EMG-Veränderungen direkt aus der Schädigung einzelner Muskelfasern (64). Typisch sind eine kürzere Dauer und eine niedrigere Amplitude der Muskelaktionspotentiale.

Des Weiteren werden eine polyphasische Konfiguration der Muskelaktionspotentiale und pathologische Spontanaktivität beobachtet (31). Da in der vorliegenden Arbeit bei 50 % der Patienten mit einem entzündlichem Muskelbiopsiebefund myopathische EMG-Veränderungen nachgewiesen wurden, während ein solcher bei lediglich 19 % der Patienten ohne entzündlichen Biopsiebefund gezeigt wurde, scheint ein myopathisches EMG, wie in der Literatur beschrieben, auf eine entzündliche Muskelerkrankung hinzudeuten. Barkhaus et al. fanden in 69 % von insgesamt 45 EMG-Befunden von Patienten mit einer entzündlichen Myopathie ein myopathisches Muster (65). Mustafa et al. fanden in 88 % der 25 Patienten ein mit einer Myositis zu vereinbarendes EMG (10). Trotzdem darf das EMG in seiner Bedeutung nicht überschätzt werden. Bei Muskelerkrankungen mit fokalem Verteilungsmuster können aus nicht betroffenen Muskelabschnitten unauffällige EMG-Befunde erhoben werden. Auch ist der erhobene EMG-Befund abhängig von der Aktivität der Erkrankung sowie von der Erfahrung des Untersuchers (64, 68). Im Falle von chronischen Myositiden werden häufig EMG-Befunde erhoben, welche sich von denen akuter Myositiden unterscheiden. Durch eine zusätzliche axonale Degeneration und anschließende Reinnervation mit Umbauvorgängen motorischer Einheiten kann es zu einer verlängerten Dauer und höheren Amplituden der Muskeleinheitspotentiale und somit zu zusätzlichen neurogenen Potenzialveränderungen kommen (64, 71), wie dieses z.B. bei der Einschlusskörperchenmyositis (IBM) der Fall ist (64). Brennagan et al. haben die Wichtigkeit des EMG für die Diagnostik der IBM dargestellt indem bei 13 von 13

Patienten eindeutig eine Myopathie diagnostizieren wurde (66). Bei 31 % unseres Patientenkollektivs mit entzündlichen Veränderungen in der Muskelbiopsie wurde neben myogenen EMG-Veränderungen auch pathologische Spontanaktivität nachgewiesen. Hierbei handelt es sich um Fibrillationen und positive scharfe Wellen, diese entstehen an Muskelfasern mit einem instabilen Membranpotenzial oder einer pathologisch gesteigerten Erregbarkeit motorischer Axone bei Faseruntergängen mit sekundärer Schädigung terminaler Axone (72). Pathologische Spontanaktivität ist charakteristisch für die meisten aktiven entzündlichen Myopathien und kann hilfreich sein bei der Unterscheidung von anderen Myopathien (64). Des Weiteren stellt die pathologische Spontanaktivität einen guten Indikator für die Krankheitsaktivität von DM and PM dar (14). Trojaborg et al. fanden in einer Arbeit über 33 Patienten mit Polymyositis Fibrillationen und positive scharfe Wellen bei 14 von 16 Patienten mit akuter Polymyositis und lediglich bei 8 von 17 Patienten mit chronischem Krankheitsverlauf (71). Pathologische Spontanaktivität kann jedoch auch bei anderen aktiven myopathischen Prozessen sowie Läsionen motorischer Axone bei nicht myopathischen Erkrankungen auftreten und ist nicht spezifisch für eine Myositis (31, 73). Trotzdem ist es beachtlich, dass unter den Myalgiepatienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiebefund ein myopathisches EMG und pathologische Spontanaktivität in 31 % der Fälle nachgewiesen wurden, während es bei den Myalgiepatienten ohne entzündlichen Muskelbiopsiebefund nur 4 % der Patienten waren. In der in 4.5.1 dargestellten Subgruppenanalyse der 100 Patienten mit myopathischen EMG-Veränderungen fand sich bei 62 % der Patienten mit entzündlichem Muskelbiopsiebefund pathologische Spontanaktivität, während es bei den Patienten ohne entzündlichen Muskelbiopsiebefund lediglich 22 % waren. Hier stellte das myopathische EMG mit pathologischer Spontanaktivität einen signifikanten Prädiktor dar.

Die *Magnetresonanztomographie* hat eine wichtige Bedeutung in der Diagnostik von Myositiden und wird heutzutage in der Differenzialdiagnostik, bei der Planung von Muskelbiopsien, der Therapieplanung und bei der Verlaufsbeurteilung angewendet. Zahlreiche Arbeiten haben den Nutzen des MRT beschrieben und als hoch bewertet (23, 31, 63, 74-80). In einer Arbeit über die Kosten-Effektivität der MRT bei der präbiopsischen Planung der Muskelbiopsien von Polymyositispatienten kamen Schweitzer et al. zu folgenden Ergebnissen: Von 14 Patienten mit MRT - gestützter Auswahl der

Biopsiestelle gab es bei einem Patienten ein falsch-negatives Ergebnis, während es zu falsch-negativen Ergebnissen bei 5 von 11 Patienten ohne präoperatives MRT kam (81). Da alle Patienten mit falsch-negativen Ergebnissen hochgradig verdächtig für eine Polymyositis waren, kam es bei vier dieser Patienten zu einer erneuten Muskelbiopsie und weiteren Laboruntersuchungen, Material- und Personalaufwand und zu einer verlängerten Liegedauer. Außerdem ließ sich durch die MRT-gestützte Auswahl des zu biopsierenden Muskels ein höherer Anteil entzündlich veränderten Gewebes gewinnen (82). Polymyositiden und Dermatomyositiden zeigen als magnetresonanztomographisches Korrelat ein Muskelödem (74, 76, 77, 80-82). Dieses kann neben den Muskeln auch im subkutanen Fett oder in den Faszien auftreten (80). Die IBM als überwiegend chronisches Krankheitsbild zeigt häufiger auch eine fettige Degeneration der Muskeln in der MRT. Ein Muskelödem zeigt sich in der MRT als signalreich in der T2-gewichteten Sequenz oder in der fettreduzierten STIR-Sequenz, wobei letztere besser zur Detektion eines Muskelödems geeignet ist als die T2-gewichteten Sequenzen (63, 77, 80). T1-gewichtete MRT-Sequenzen sind bei der DM und PM häufig unauffällig, erlauben aber die Beurteilung fettigen Degenerationen (80). O'Connell et al. zeigte eine erfolgreiche Anwendung der STIR-Sequenz in der Diagnostik der Polymyositis (83). Hier wurde die Methode der Ganzkörper-MRT in der Diagnostik der Polymyositis beschrieben und Nachteile der konventionellen MRT-Methode zur Diagnostik entzündlicher Myositiden benannt. In dieser Arbeit wurden Myositiden häufig in asymptomatischen Muskelgruppen identifiziert, während durch die konventionelle MRT nur symptomatische Muskeln untersucht werden (83).

Durch die Möglichkeit, multiple Muskelgruppen inklusive des M. psoas, der Interkostalmuskulatur und der Nackenmuskulatur darzustellen, wird in dieser Arbeit die Etablierung der Ganzkörper-MRT als primäre diagnostische Bildgebung bei der Polymyositis-Diagnostik empfohlen.

Allerdings gibt es zahlreiche Differentialdiagnosen eines Muskelödems. Ein Ödem ist definiert als eine Ansammlung wässriger bzw. seröser Flüssigkeiten in den Gewebespalten (63). Ein diskretes Ödem tritt schon unter physiologischen Bedingungen im M. gastrocnemius in der T2-Wichtung auf. Pathologische Ursachen eines Ödems können neben entzündlichen und nicht-entzündlichen neuromuskulären Erkrankungen unter anderem Infarkte, Einblutungen, Traumata, Tumore oder eine Bestrahlungstherapie sein (63).

Muskularbeit und chronische Fehlbelastung können ebenfalls Signalanhebungen in der T2-gewichteten Sequenz hervorrufen (63, 84, 85). Die Bildgebung eines ungeeigneten Muskels oder eine asymmetrische Verteilung der pathologischen Muskelveränderungen, wie sie typisch ist für die IBM, müssen bei der Beurteilung eines MRT-Befundes bedacht werden (80). Hernandez et al. fanden bei Patienten mit klinisch aktiver Dermatomyositis hierzu passende MRT-Veränderungen, während diese bei Patienten mit klinisch inaktiver Erkrankung fehlten (79). Da häufiger der Befund diskrete oder flau Signalveränderungen in der STIR-Wichtung genannt wurde, spielt neben der Erfahrung des Untersuchers auch die MRT Methodik eine wesentliche Rolle bei der Interpretation der Befunde. In der vorliegenden Arbeit zeigten 55 % der Myalgiepatienten einen entzündlichen Muskelbiopsiebefund mit Muskelödem, während 38 % der Myalgiepatienten mit entzündlichem Muskelbiopsiebefund kein Muskelödem in der T1- und FLAIR-Sequenz hatten. Dies zeigt die begrenzte Sensitivität und Spezifität der Methode an, die sicherlich durch Ganzkörperaufnahmen und verbesserte Sequenzen gesteigert werden könnte.

Muskelschwäche ist das Leitsymptom entzündlicher Muskelerkrankungen (10, 39). Für die DM und PM ist eine eher proximale als distale Muskelschwäche mit symmetrischem Verteilungsmuster typisch, welche meist die Schulter- und Beckengürtel Muskulatur betrifft. Bei der IBM kommt eine proximale Muskelschwäche etwa so oft vor wie eine distale Muskelschwäche, welche häufig asymmetrisch verteilt ist (5, 14). Scola et al. analysierten die Symptome von 102 Dermatomyositis- und Polymyositispatienten. Nach der Muskelschwäche fand sich als zweithäufigstes Symptom Muskelschmerz (39). Dass in der vorliegenden Arbeit Paresen bei nur 45 % der Patienten mit entzündlicher Muskelerkrankung auftraten, während andere Arbeiten, welche sich mit der Analyse der Symptome entzündlicher Muskelerkrankungen beschäftigt haben, deutlich mehr Paresen beschreiben, erklärt sich aus dem unterschiedlichen Kollektiv. Bei der vorliegenden Arbeit erfolgte die primäre Betrachtung ausgehend vom Leitsymptom Myalgie, weshalb sämtliche nicht unter Myalgie leidenden Myositispatienten nicht in die Auswertung mit einbezogen wurden.

Ferner handelt es sich bei den untersuchten Myositiden nicht ausschließlich um DM, PM oder IBM, sondern ebenfalls um andere Myositiden wie beispielsweise interstitielle Myositiden und Vaskulitiden bei Kollagenosen. Auch dies trug dazu bei, dass Paresen

im Vergleich zu verwandten Arbeiten etwas unterrepräsentiert sind. Das Vorliegen einer Parese in der körperlichen Untersuchung ist dennoch ein wertvoller Parameter, der signifikant mit der Diagnose eines entzündlichen Muskelbiopsiebefundes assoziiert ist und auf eine Myositis hinweisen kann.

Alle anderen Parameter (CRP, Familienanamnese, Komorbiditäten) stellen keine signifikanten Prädiktoren dar. Sie werden im Nachstehenden kurz diskutiert.

Das *CRP* reagiert mit den Polysacchariden vieler Bakterien, Pilze, Protozoen, aber auch mit Lecithin, mit Polykationen und Polyanionen wie den Nukleinsäuren. Diese Komplexe aktivieren das Komplementsystem, sie initiieren Opsonierung, Phagozytose und Lyse eindringender Zellen (86). Das CRP ist gut geeignet zur Diagnostik bakterieller Entzündungen sowie deren Abgrenzung von viralen Infektionen und steigt von allen Akute-Phase-Proteinen am schnellsten und am stärksten an. Lediglich bei Infektionen mit Adenoviren werden Werte bis 40 mg/l gefunden (86). Weitere Ursachen erhöhter CRP-Werte sind unspezifische Entzündungen, Gewebnekrosen, Transplantatabstoßung, maligne Erkrankungen, chirurgische Eingriffe, Metastasen, Traumata und aktive immunologische Erkrankungen. Als weiterer Entzündungsparameter dient die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) bei der Diagnostik myalgischer Syndrome bzw. von Myositiden. Da die Erhebung der BSG nicht immer zur Routinediagnostik zählte, lagen bei einer großen Zahl von Patienten keine BSG-Werte vor, weshalb im Rahmen dieser Arbeit auf eine weitere Analyse verzichtet wurde, aber sicherlich in einer zukünftigen Arbeit interessant wäre, da dieser Parameter insbesondere bei der Abgrenzung zur Polymyalgia rheumatica, einer Erkrankung die definitionsgemäß mit einer deutlich beschleunigten BSG einhergeht, hilfreich sein könnte (32, 87). Die BSG hat eine ähnlich breite Differenzialdiagnose wie das CRP. Laut einigen Lehrbüchern sind sowohl CRP als auch BSG im Rahmen der meisten Myositiden erhöht, eignen sich aber nicht als Aktivitätsparameter, während andere Lehrbücher lediglich auf die Bedeutung des BSG-Wertes zur Diagnostik idiopathischer Myositiden eingehen und das CRP unerwähnt lassen (4, 88, 89).

Ein Anteil von 79 % unauffälligen CRP-Werten unter den Patienten mit entzündlicher Muskelbiopsie in dieser Arbeit spricht gegen eine gute diagnostische Eignung zur Differenzierung einer entzündlichen von einer nicht entzündlichen Myopathie. Haas et al.

zeigten, dass die Dermatomyositis des Kindesalters keinen signifikanten CRP Anstieg hervorrief (90). Der Versuch einer Korrelation entzündlicher Muskelbiopsiebefunde zu CRP-Werten größer 20 mg/l gelang wegen der geringen Anzahl dieser Patienten nicht.

Nur wenige Myalgiepatienten mit einem entzündlichen Muskelbiopsiebefund hatten in unserer Untersuchung eine positive *Familienanamnese*. Der Parameter spielte für die Erstellung eines multivariaten Modells zur Prädiktion einer Myositis in der Biopsie keine Rolle. Verschiedene Arbeiten haben sich mit der Fragestellung einer genetischen Komponente der DM und PM auseinandergesetzt. Gelegentliche Fälle beschreiben das Auftreten einer DM oder PM bei Geschwistern sowie bei einem Elternteil und seinem Kind (14). So beschrieben Harati et al. beispielsweise die Entwicklung einer DM bei eineiigen Zwillingen im Abstand von 2 Wochen nach einem respiratorischen Infekt im Alter von 12 Jahren (91). Walker et al. untersuchten 33 Patienten mit DM und PM und 45 Verwandte ersten Grades im Hinblick auf eine genetische Komponente. Es fanden sich keine Hinweise für eine entzündliche Muskelerkrankung unter den Verwandten, jedoch andere autoimmune Erkrankungen in 13 Fällen (92). Eine Assoziation von DM und PM bei Erwachsenen und Kindern zu dem „Human Leukocyte Antigen“ (HLA) ist in verschiedenen Arbeiten beschrieben (92). Besonders das HLA-B8 Antigen ist gehäuft bei hellhäutigen Patienten mit juveniler DM und der PM des Erwachsenen zu finden, während bei dunkelhäutigen Patienten ein gehäuftes Vorkommen des HLA-B7 und HLA-DRw6 Antigens beschrieben ist (93). Die Assoziation von HLA-Antigenen mit der DM und PM lässt eine genetische Disposition vermuten. Auch bei der IBM wird eine familiäre Häufung in seltenen Fällen beobachtet (94-97).

Myalgien können als Symptom sowohl im Rahmen einer hereditären, genetisch determinierten Myopathie (88–98, 107), als auch bei einer entzündlichen Muskelerkrankung auftreten. Myalgien bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese hinsichtlich Myalgien oder anderen neuromuskulären Symptomen lassen primär an eine nicht entzündliche Myopathie als Ursache der Myalgien denken. In dieser Arbeit lässt sich jedoch weder eine positive, noch eine negative Assoziation mit einer positiven Familienanamnese erkennen. Die Zahl der Patienten mit familiärer Häufung der Symptome ist in der vorliegenden Arbeit zu gering, in einzelnen Fällen neuromuskulärer Erkrankungen kann aber eine positive Familienanamnese zur Diagnosefindung beitragen.

Komorbidiät im Sinne einer multisystem Beteiligung findet sich bei Muskeldystrophien, (insbesondere den Dystrophinopathien, kongenitalen und einigen Gliedergürtel-dystrophien/ LGMD), den multisystemischen Myotonien und den mitochondrialen Myopathien, hierbei kann es z.B. zu kardialen Symptomen, ZNS-Symptomen, einer Beteiligung glatter Muskelzellen, retinaler Beteiligung und Gehörverlust kommen. Ferner kommen endokrinologische und dermatologische Symptome vor (98, 99). Filosto et al. beschrieben die Rolle der Muskelbiopsie in der Diagnostik isolierter Myalgien. Von 240 Patienten, welche unter dem Kriterium isolierter Myalgien ausgewählt wurden, fand sich nicht ein einziger entzündlicher Muskelbiopsiefund (62). In dieser Arbeit gilt das Vorliegen isolierter Myalgien als negativer Prädiktor für eine entzündliche Myopathie.

Der PM, DM und IBM gemeinsam ist eine Assoziation mit Arthralgien und eine im Krankheitsverlauf eintretende Beteiligung der Schluck-, Atem- und Nackenmuskulatur (5). Mit der PM und DM können verschiedene kardiale Symptome, eine interstitielle Lungenerkrankung, Vaskulitiden und andere Systemerkrankungen (Kollagenosen) assoziiert sein (5). Ein Teil der DM ist als paraneoplastisches Syndrom im Rahmen von Tumorerkrankungen zu werten. Mögliche Assoziation der IBM ist eine Neuropathie mit histologischen Denervationen und neurogener Muskelatrophie und bei der DM treten charakteristische Hautveränderungen auf (5).

In der vorliegenden Arbeit ist der Anteil von Komorbiditäten unter den Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiefund und den Patienten mit entzündlichem Muskelbiopsiefund gleich verteilt und eignet sich daher nicht zur Prädiktion einer bioptischen Myositis. Die retrospektive Erfassung von Komorbiditäten im Rahmen von Myositiden ist kritisch zu bewerten, da die Fallzahl zu klein ist und die möglichen Komorbiditäten in Anzahl und Differentialdiagnose zu umfassend sind. Der mit knapp einem Viertel relativ geringe Anteil gesuchter Komorbiditäten unter den Patienten mit entzündlichem Muskelbiopsiefund lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Begleitsymptome zum Diagnosezeitpunkt nicht präsent waren oder nicht mit der myologischen Symptomatik assoziiert wurden. Komorbiditäten und mit Myalgien bzw. Myositiden assoziierte Erkrankungen eignen sich nicht zur Analyse größerer Patientengruppen, können jedoch im Falle einzelner Patienten wertvolle Hinweise zur ätiologischen Abklärung einer Erkrankung liefern.

5.3 Sonstige entzündliche Veränderungen im Muskelparenchym (Diagnosecode 7)

In dieser Arbeit wurden die histologischen Diagnosen „Mikro- oder Perivaskulitis“, „entzündliche Mikroangiopathie“ und „Dermatomyositis-ähnlich“ (Diagnosecode 7, siehe Material und Methoden) bei den entzündlichen Myopathien nicht berücksichtigt. Dabei handelt es sich jeweils um Diagnosen, die nicht ausreichend definiert sind. Dieses betrifft insbesondere den Begriff „Mikrovaskulitis“, der in der Literatur kontrovers diskutiert und als nicht beweisend für eine Vaskulitis gewertet wird (100-102). Die Diagnose entzündliche Mikroangiopathie beschreibt eine Verdickung, ggf. Rarefizierung von Kapillaren, in denen sich Komplementablagerungen nachweisen lassen, der Übergang zu Dermatomyositis-ähnlichen Veränderungen ist fließend, die formalen Kriterien für eine Dermatomyositis werden jedoch nicht erfüllt (103, 104). Kapillarveränderungen mit und ohne Komplementablagerungen finden sich unter anderem bei der diabetischen Neuropathie, so dass diese Diagnose zwar den Verdacht auf eine entzündliche Genese der Myopathie nahe legt, diese aber nicht sicher belegen kann (105).

Nekrotisierende Myopathien (Diagnosecode 9) stellen eine pathogenetisch heterogene Gruppe von Myopathien dar. Neben einer medikamentös/toxischen Genese und einer metabolischen Funktionsstörung der Muskulatur gibt es auch immun vermittelte nekrotisierende Myopathien z.B. im Rahmen von Vaskulitiden oder durch Signal-Recognition-Particle-Antikörper (SRP-AK) vermittelte entzündliche Mikroangiopathien. Da bei retrospektiver Auswertung jedoch nicht immer eine sichere Zuordnung zur Pathogenese der nekrotisierenden Myopathien vorlag, wurden die 4 Fälle nicht in diese Auswertung mit einbezogen (106-113).

5.4 Erstellung eines Scores

Bei der Erstellung eines logistischen Modells mit ausgewählten Variablen zeigten sich die Patientendaten zu Elektromyographiebefund mit myogenen Veränderungen und pathologischer Spontanaktivität in Kombination mit dem Nachweis eines Muskelödems in der Magnetresonanztomographie als die besten Vorhersageparameter für einen entzündlichen Muskelbiopsiebefund. Der Versuch der Erstellung eines Scores erfolgte durch den Vergleich der Prädiktion "entzündlicher Muskelbiopsiebefund ja oder nein?" mit dem tatsächlichen Befund. Hierzu wurden, auf Basis des Modells, stetige Score-Werte zwischen 0 und 1 geschätzt. Anschließend wurde ein Cut-Off gebildet und die Patienten, die einen Score-Wert unter diesem Cut-Off hatten, als Patienten ohne und die über dem Cut-Off als Patienten mit Entzündungen geschätzt.

Das errechnete Modell hatte eine richtige Klassifikation von ca. 91 % und eine Gesamtfehlerrate von ca. 9 %, d.h., dass bei 91 % der Patienten das Vorliegen eines entzündlichen Muskelbiopsiebefundes korrekt vorhergesagt wurde. Die Anwendung des Modells ermöglicht eine Prädiktion nicht entzündlicher Muskelbiopsiebefunde mit hoher Spezifität (97 %), aber geringer Sensitivität (31 %). Dies besagt, dass Myalgiepatienten ohne myogene Veränderungen und pathologische Spontanaktivität im EMG und ohne Muskelödem im MRT in aller Regel keinen entzündlichen Muskelbiopsiebefund hatten, dass aber das Vorhandensein einer Myositis als Ursache der Myalgien keinesfalls durch das Vorliegen der Zusatzbefunde bestätigt werden kann.

Verantwortlich für die geringe Sensitivität sind wahrscheinlich die pathophysiologische Heterogenität verschiedener Myositiden, die multifokal auftreten können und dann der o.a. Diagnostik entgehen können, andererseits aber auch nicht immer zu Auffälligkeiten im EMG oder im Muskel-MRT führen müssen. Mittels EMG und MRT kann das Vorliegen einer Myositis als Ursache einer Myalgie zwar unwahrscheinlich gemacht, aber keineswegs ausgeschlossen werden. Myogene EMG-Veränderungen und Muskelödeme haben andererseits zahlreiche Differentialdiagnosen, ihre Ergebnisse sind abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, dem Verteilungsmuster und der Krankheitsaktivität.

Um mit größter diagnostischer Sicherheit eine Myositis zu belegen, kann daher nicht aufgrund klinischer Parameter auf eine Muskelbiopsie verzichtet werden. Dennoch beträgt auch die Sensitivität einer Muskelbiopsie nicht 100 %, da sich die Untersuchung lediglich auf ein begrenztes Areal der Muskulatur beschränkt. Vor einer Muskelbiopsie ist die Durchführung eines EMG und MRT zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Myositis und für die Biopsieplanung wertvoll.

6 Zusammenfassung

Zur Klärung der Frage, bei welchen Patienten Myalgien Symptom einer Myositis sind und in welchen Fällen ihnen eine nicht entzündliche Pathogenese zugrunde liegt, erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Analyse der Häufigkeit bestimmter klinischer Untersuchungsbefunde sowie deren Korrelation mit entzündlichen Muskelbiopsiebefunden. Anhand der gewonnenen Daten wurde versucht, das Vorliegen einer Myositis anhand eines präbiptischen Modells vorherzusagen. Die Suche nach präbiptischen Prädiktoren eines entzündlichen Muskelbiopsiebefundes ist in Anbetracht der Tatsache bedeutsam, dass eine Muskelbiopsie als invasiver Eingriff das äußerste diagnostische Mittel darstellt und selbst in speziellen Muskelzentren häufig Normalbefunde oder diagnostisch unspezifische Befunde zeigt.

Hierzu wurden 449 Patienten mit Myalgien retrospektiv anhand einer Datenbank mit der Auflistung der verschiedenen Untersuchungsbefunde und der Zuordnung des jeweiligen Muskelbiopsiebefundes analysiert. Bei 91 % (n=407) der Patienten mit Myalgien fand sich ein nicht entzündlicher Muskelbiopsiebefund und bei 9 % (n=42) eine entzündliche Myopathie. Bei der Untersuchung der Eignung der einzelnen Untersuchungsbefunde als Prädiktoren für einen entzündlichen Muskelbiopsiebefund, zeigten sich ein gering erhöhter Anteil weiblicher Patienten und eine insgesamt breite Altersverteilung unter den Patienten mit nachgewiesener Myositis. Die Bestimmung der Kreatinkinase im Serum zeigte bei knapp der Hälfte dieser Patienten eine größer als dem zweifachen des oberen Normwerts entsprechende Erhöhung.

Der elektromyographische Nachweis myopathischer Veränderungen mit pathologischer Spontanaktivität lag bei etwa einem Drittel der Patienten mit entzündlichem Muskelbiopsiebefund und lediglich bei 4 % der Patienten mit nicht entzündlichem Muskelbiopsiebefund vor. Auch in einer Subgruppenanalyse der Patienten mit myopathischen EMG-Veränderungen stellt der zusätzliche Nachweis pathologischer Spontanaktivität einen signifikanten Prädiktor eines entzündlichen Muskelbiopsiebefundes dar. Über die Hälfte der Patienten mit entzündlichem Muskelbiopsiebefund zeigten in der Magnetresonanztomographie ein Muskelödem, während sich dies in der Gruppe ohne entzündlichen Muskelbiopsiebefund lediglich bei knapp einem Viertel der Patienten zeigte. Eine Parese in der körperlichen Untersuchung ist ebenfalls wegweisend für das Vorliegen eines entzündlichen Muskelbiopsiebefundes.

Die Bestimmung des CRP im Serum und die Familienanamnese waren in der multivariaten Analyse weniger sensitiv und wenig spezifisch.

Die Bestimmung der Serum-CK, das EMG, MRT und das Vorliegen einer Parese sind hilfreich zur Diagnostik entzündlicher Myopathien und stellen signifikante Parameter dar. Vor allem die kombinierte Betrachtung verschiedener Untersuchungsbefunde ist sinnvoll. Dennoch ist die Sensitivität (Anteil Erkrankter mit positivem Test) der nicht invasiven Diagnostik auch in Kombination verschiedener Parameter aufgrund zahlreicher Differenzialdiagnosen eher gering.

In einem Vorhersagemodell aus den mittels logistischer Regressionsanalyse als relevant eingestuften Parametern EMG und MRT konnte eine Spezifität (Anteil Gesunder mit negativem Test) von 97 % ermittelt werden. Bei einem myalgischen Syndrom kann die multimodale, nicht invasive Diagnostik, insbesondere das EMG und das Muskel MRT, nützlich sein, eine Myositis abzugrenzen. Trotzdem wird in den meisten Fällen eine Muskelbiopsie erforderlich sein, um eine entzündliche Myopathie zu belegen.

7 Literaturverzeichnis

1. Harper CM. Muscle Pain, Cramps and Fatigue. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 1739-1746.
2. Ziers S, Jerusalem F. Spezielle Diagnostik. In: Ziers S, Jerusalem F, editors. *Muskelerkrankungen*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2003. p. 92.
3. Bleggi-Torres LF, de Noronha L. [The importance of muscle biopsy in the diagnosis of neuromuscular diseases]. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52(3):370-5.
4. Masuhr K, Neumann M. Myositis. In: Masuhr K, Neumann M, editors. *Neurologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2007. p. 479-482.
5. Goebels N, Gold R, Hohlfeld R, Löscher W, Melms A, Walter M, et al. Myositiden. In: *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 654ff.
6. Wilson FC, Ytterberg SR, St Sauver JL, Reed AM. Epidemiology of sporadic inclusion body myositis and polymyositis in Olmsted County, Minnesota. *J Rheumatol* 2008;35(3):445-7.
7. Benbassat J, Geffel D, Zlotnick A. Epidemiology of polymyositis-dermatomyositis in Israel, 1960-76. *Isr J Med Sci* 1980;16(3):197-200.
8. Medsger TA, Jr., Dawson WN, Jr., Masi AT. The epidemiology of polymyositis. *Am J Med* 1970;48(6):715-23.
9. Lynn SJ, Sawyers SM, Moller PW, O'Donnell JL, Chapman PT. Adult-onset inflammatory myopathy: North Canterbury experience 1989-2001. *Intern Med J* 2005;35(3):170-3.
10. Mustafa KN, Dahbour SS. Clinical characteristics and outcomes of patients with idiopathic inflammatory myopathies from Jordan 1996-2009. *Clin Rheumatol*.
11. Pongratz D, Späth M. Entzündliche Muskelkrankheiten. In: Pongratz D, Ziers S, editors. *Neuromuskuläre Erkrankungen*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2003. p. 140-158.
12. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001;144(4):825-31.
13. Zeidler H, Michel B. Weichteilrheumatismus (extraartikulärer Rheumatismus) und seine Differenzialdiagnosen. In: Zeidler H, Michel B, editors. *Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 247-285.

14. Engel AG, Hohlfeld R. The Polymyositis and Dermatomyositis Syndromes. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 1321-1366.
15. Heuss D, Hauser I, Riess R. Atypical inflammatory myopathy associated with Crohn's disease. *Clin Neuropathol* 1996;15(3):150-4.
16. Dietrich LL, Bridges AJ, Albertini MR. Dermatomyositis after interferon alpha treatment. *Med Oncol* 2000;17(1):64-9.
17. Hengstman GJ, Vogels OJ, ter Laak HJ, de Witte T, van Engelen BG. Myositis during long-term interferon-alpha treatment. *Neurology* 2000;54(11):2186.
18. Matsuya M, Abe T, Tosaka M, Yonezawa K, Ono A, Ikeda N, et al. The first case of polymyositis associated with interferon therapy. *Intern Med* 1994;33(12):806-8.
19. Sieb J. Myopathies Due to Drugs, Toxins, and Nutritional Deficiency. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 1693-1712.
20. Karow T, Lang-Roth R. Zytokine. In: Karow T, Lang-Roth R, editors. *Pharmakologie und Toxikologie*. Köln: Karow, T. Lang-Roth, R.; 2010. p. 924.
21. Choy EH, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(1):7-13.
22. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(3):386-9.
23. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 2003;27(4):407-25.
24. Alexanderson H. Exercise: an important component of treatment in the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7(2):115-24.
25. Lundberg IE, Nader GA. Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(11):597-604.
26. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, Seeber A, Volc-Platzer B, Smolen J, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998;37(2):196-200.
27. Nader GA, Lundberg IE. Exercise as an anti-inflammatory intervention to combat inflammatory diseases of muscle. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(6):599-603.

28. Grafe P. Nozizeption und Schmerz. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, editors. *Physiologie*. München: Elsevier GmbH; 2005. p. 76-90.
29. Mense S. [Neurobiological basis of muscle pain]. *Schmerz* 1999;13(1):3-17.
30. Mense S. [What is different about muscle pain?]. *Schmerz* 2003;17(6):459-63.
31. Heuss D, Berghoff C, Bayas A, Löscher W, Reichmann H, Renaud S, et al. Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien. In: *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 654ff.
32. Docken W. Polymyalgia Rheumatica. American College of Rheumatology 2010.
33. Banwell BL, Gomez MR. The Clinical Examination. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 599-618.
34. Dubowitz V, Sewry C. The biopsy: normal and diseased muscle. In: Dubowitz V, Sewry C, editors. *Muscle Biopsy*. 3 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 3-50.
35. Dubowitz V, Sewry C. Pathological muscle: individual diseases. In: Dubowitz V, Sewry C, editors. *Muscle Biopsy*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 271 ff.
36. Engel AG. The Muscle Biopsy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 681-691.
37. Mills KR, Edwards RH. Investigative strategies for muscle pain. *J Neurol Sci* 1983;58(1):73-8.
38. Herold G. Rheumatologie. In: Herold G, editor. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2010. p. 629-664.
39. Scola RH, Werneck LC, Prevedello DM, Toderke EL, Iwamoto FM. Diagnosis of dermatomyositis and polymyositis: a study of 102 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(3B):789-99.
40. Rider LG, Miller FW. Idiopathic inflammatory muscle disease: clinical aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14(1):37-54.
41. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol* 2008;173(3):600-9.
42. Kivity S, Ehrenfeld M. Can we explain the higher prevalence of autoimmune disease in women? *Expert Rev Clin Immunol*;6(5):691-4.
43. Oliver JE, Silman AJ. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res Ther* 2009;11(5):252.

44. Schuna AA. Autoimmune rheumatic diseases in women. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2002;42(4):612-23; quiz 623-4.
45. Marie I, Hatron PY, Levesque H, Hachulla E, Hellot MF, Michon-Pasturel U, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(3):139-47.
46. Dabby R, Sadeh M, Herman O, Berger E, Watenberg N, Hayek S, et al. Asymptomatic or minimally symptomatic hyperCKemia: histopathologic correlates. *Isr Med Assoc J* 2006;8(2):110-3.
47. Doran GR, Wilkinson JH. The origin of the elevated activities of creatine kinase and other enzymes in the sera of patients with myxoedema. *Clin Chim Acta* 1975;62(2):203-11.
48. Fernandez C, de Paula AM, Figarella-Branger D, Krahn M, Giorgi R, Chabrol B, et al. Diagnostic evaluation of clinically normal subjects with chronic hyperCKemia. *Neurology* 2006;66(10):1585-7.
49. Hagberg M, Michaelson G, Ortelius A. Serum creatine kinase as an indicator of local muscular strain in experimental and occupational work. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;50(4):377-86.
50. Imai Y, Watanabe N, Hashimoto J, Nishiyama A, Sakuma H, Sekino H, et al. Muscle cramps and elevated serum creatine phosphokinase levels induced by beta-adrenoceptor blockers. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48(1):29-34.
51. London SF, Gross KF, Ringel SP. Cholesterol-lowering agent myopathy (CLAM). *Neurology* 1991;41(7):1159-60.
52. Nicholson GA, Morgan GJ, Meerkink M, Strauss ER, McLeod JG. The effect of aerobic exercise on serum creatine kinase activities. *Muscle Nerve* 1986;9(9):820-4.
53. Olivier LR, de Waal A, Retief FJ, Marx JD, Kriel JR, Human GP, et al. Electrocardiographic and biochemical studies on marathon runners. *S Afr Med J* 1978;53(20):783-7.
54. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 2002;249(3):305-11.
55. Reijneveld JC, Notermans NC, Linszen WH, Wokke JH. Benign prognosis in idiopathic hyper-CK-emia. *Muscle Nerve* 2000;23(4):575-9.

56. Simmons Z, Peterlin BL, Boyer PJ, Towfighi J. Muscle biopsy in the evaluation of patients with modestly elevated creatine kinase levels. *Muscle Nerve* 2003;27(2):242-4.
57. Weglinski MR, Wedel DJ, Engel AG. Malignant hyperthermia testing in patients with persistently increased serum creatine kinase levels. *Anesth Analg* 1997;84(5):1038-41.
58. Franc S, Dejager S, Bruckert E, Chauvenet M, Giral P, Turpin G. A comprehensive description of muscle symptoms associated with lipid-lowering drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17(5-6):459-65.
59. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Franklin FA, Nash DT, Hurley DP, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: III. Efficacy in modifying lipoproteins and implications for managing patients with moderate hypercholesterolemia. *Am J Med* 1991;91(1B):18S-24S.
60. Dujovne CA, Chremos AN, Pool JL, Schnaper H, Bradford RH, Shear CL, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results: IV. Additional perspectives on the tolerability of lovastatin. *Am J Med* 1991;91(1B):25S-30S.
61. Müller-Felber W, Schoser B, Pongratz D, Lehmann-Horn F, Reimers C. Idiopathische CK-Erhöhung. *Nervenheilkunde* 2006;25(7):577-578.
62. Filosto M, Tonin P, Vattei G, Bertolasi L, Simonati A, Rizzuto N, et al. The role of muscle biopsy in investigating isolated muscle pain. *Neurology* 2007;68(3):181-6.
63. Beese M, Winkler G. Diagnostische Grundlagen. In: Beese M, Winkler G, editors. *MRT der Muskulatur*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1997. p. 57-122.
64. Daube J, Rubin D. Electrodiagnosis of Muscle Disorders. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 619-654.
65. Barkhaus PE, Nandedkar SD, Sanders DB. Quantitative EMG in inflammatory myopathy. *Muscle Nerve* 1990;13(3):247-53.
66. Brannagan TH, Hays AP, Lange DJ, Trojaborg W. The role of quantitative electromyography in inclusion body myositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(6):776-9.

67. Buchthal F, Kamieniecka Z. The diagnostic yield of quantified electromyography and quantified muscle biopsy in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1982;5(4):265-80.
68. Partanen J, Lang H. EMG dynamics in polymyositis. A quantitative single motor unit potential study. *J Neurol Sci* 1982;57(2-3):221-34.
69. Smyth DP. Quantitative electromyography in babies and young children with primary muscle disease and neurogenic lesions. *J Neurol Sci* 1982;56(2-3):199-207.
70. Smyth DP, Willison RG. Quantitative electromyography in babies and young children with no evidence of neuromuscular disease. *J Neurol Sci* 1982;56(2-3):209-17.
71. Trojaborg W. Quantitative electromyography in polymyositis: a reappraisal. *Muscle Nerve* 1990;13(10):964-71.
72. Stöhr M. *Klinische Elektromyographie und Neurographie Lehrbuch und Atlas*. Stuttgart: Kohlhammer; 2005.
73. Heuss D, Claus D, Neundorfer B. Fibrillations in regenerating muscle in dystrophic myopathies. *Clin Neuropathol* 1996;15(4):200-8.
74. Adams EM, Chow CK, Premkumar A, Plotz PH. The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR imaging findings. *Radiographics* 1995;15(3):563-74.
75. Fleckenstein JL. Muscle weakness and myalgia. MR imaging investigation. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995;3(4):773-803.
76. Fleckenstein JL, Reimers CD. Inflammatory myopathies: radiologic evaluation. *Radiol Clin North Am* 1996;34(2):427-39, xii.
77. Fraser DD, Frank JA, Dalakas M, Miller FW, Hicks JE, Plotz P. Magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 1991;18(11):1693-700.
78. Hernandez RJ, Keim DR, Chenevert TL, Sullivan DB, Aisen AM. Fat-suppressed MR imaging of myositis. *Radiology* 1992;182(1):217-9.
79. Hernandez RJ, Sullivan DB, Chenevert TL, Keim DR. MR imaging in children with dermatomyositis: musculoskeletal findings and correlation with clinical and laboratory findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(2):359-66.
80. Visser M, Reimers C. Muscle Imaging. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 655-664.
81. Schweitzer ME, Fort J. Cost-effectiveness of MR imaging in evaluating polymyositis. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165(6):1469-71.

82. Tomasova Studynkova J, Charvat F, Jarosova K, Vencovsky J. The role of MRI in the assessment of polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1174-9.
83. O'Connell MJ, Powell T, Brennan D, Lynch T, McCarthy CJ, Eustace SJ. Whole-body MR imaging in the diagnosis of polymyositis. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(4):967-71.
84. Fleckenstein JL, Canby RC, Parkey RW, Peshock RM. Acute effects of exercise on MR imaging of skeletal muscle in normal volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151(2):231-7.
85. Shellock FG, Fukunaga T, Mink JH, Edgerton VR. Acute effects of exercise on MR imaging of skeletal muscle: concentric vs eccentric actions. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156(4):765-8.
86. Dörner K. Entzündungen. In: Dörner K, editor. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 349-365.
87. Banker BQ, Engel AG. Other Inflammatory Myopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 1460.
88. Mummenthaler M, Mattle H. Myositiden. In: Mummenthaler M, Mattle H, editors. *Neurologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 773-776.
89. Wallesch C. Entzündliche Muskelerkrankungen. In: Wallesch C, editor. *Neurologie*. Jena, München: Urban & Fischer; 2010. p. 833-838.
90. Haas RH, Dyck RF, Dubowitz V, Pepys MB. C-reactive protein in childhood dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 1982;41(5):483-5.
91. Harati Y, Niakan E, Bergman EW. Childhood dermatomyositis in monozygotic twins. *Neurology* 1986;36(5):721-3.
92. Walker GL, Mastaglia FL, Roberts DF. A search for genetic influence in idiopathic inflammatory myopathy. *Acta Neurol Scand* 1982;66(4):432-43.
93. Hirsch TJ, Enlow RW, Bias WB, Arnett FC. HLA-D related (DR) antigens in various kinds of myositis. *Hum Immunol* 1981;3(2):181-6.
94. Cole AJ, Kuzniecky R, Karpati G, Carpenter S, Andermann E, Andermann F. Familial myopathy with changes resembling inclusion body myositis and periventricular leucoencephalopathy. A new syndrome. *Brain* 1988;111 (Pt 5):1025-37.

95. Hengstman GJ, van Engelen BG, ter Laak HJ, Gabreels-Festen AA. Familial inclusion body myositis with histologically confirmed sensorimotor axonal neuropathy. *J Neurol* 2000;247(11):882-4.
96. Mastaglia F, Price P, Walters S, Fabian V, Miller J, Zilko P. Familial inclusion body myositis in a mother and son with different ancestral MHC haplotypes. *Neuromuscul Disord* 2006;16(11):754-8.
97. Tateyama M, Saito N, Fujihara K, Shiga Y, Takeda A, Narikawa K, et al. Familial inclusion body myositis: a report on two Japanese sisters. *Intern Med* 2003;42(10):1035-8.
98. Engel AG, Ozawa E. Dystrophinopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 961-1026.
99. Harper P, Monckton D. Myotonic Dystrophy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill Inc.; 2004. p. 1039-1076.
100. DGN Leitlinie vaskulitische Neuropathie 2002, Konsensuspapier DGM Muskelzentren 2003. In.
101. Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000;55(5):636-43.
102. Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* 1999;53(9):2113-21.
103. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344-7.
104. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362(9388):971-82.
105. Kelkar P, Masood M, Parry GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). *Neurology* 2000;55(1):83-8.
106. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol*;10(3):346-52.
107. Emslie-Smith AM, Engel AG. Necrotizing myopathy with pipestem capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex (MAC), and minimal cellular infiltration. *Neurology* 1991;41(6):936-9.

108. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65(12):1635-8.
109. Hengstman GJ, van Engelen BG, van Venrooij WJ. Myositis specific autoantibodies: changing insights in pathophysiology and clinical associations. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(6):692-9.
110. Leypoldt F, Matschke J, Glatzel M, Knop KC, Gerloff C, Orth M. Immunmedierte, nekrotisierende Myopathie mit Kapillaritis und Signal-Recognition-Particle (SRP). In: 80. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie, Poster Topic 21 Muskelerkrankungen; 2007 14. September 2007, 12:30 - 14:30 Uhr; 2007.
111. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(4):420-8.
112. Suzuki S, Satoh T, Sato S, Otomo M, Hirayama Y, Sato H, et al. Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(10):1539-42.
113. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(4):231-49.

8 Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATPasen	Adenosintriphosphatasen
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CD	Cluster of Differentiation
CK	Kreatinkinase
CPEO	chronisch progressive externe Ophthalmoplegie
CPT	Carnitin-Palmitoyl-Transferase
CRP	C-Reaktives-Protein
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DM	Dermatomyositis
DM2	Myotone Dystrophie Typ 2
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EH	Enzymhistochemie
EMG	Elektromyographie
FSHD	Fazio-Skapulo-Humerale Muskeldystrophie
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
IBM	Inclusion Body Myositis
IFNalpha	Interferon-alpha
IH	Immunhistochemie
IM	Interstitielle Myositis
LDH	Laktatdehydrogenase
MAD	Myoadenylat-Deaminase
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRT	Magnetresonanztomographie
mtDNA	mitochondriale-DNA
MyoD	Myogener Faktor 3
NADH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid
NCAM	nerve-cell adhesion molecule

PAS	Periodic Acid Schiff Reaktion
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PM	Polymyositis
PMR	Polymyalgia rheumatica
PNP	Polyneuropathie
PNS	peripheres Nervensystem
PROMM	proximale myotone Myotonie
SDH	Succinat-Dehydrogenase
SLE	systemischer Lupus-erythematoses
SpA	Spontanaktivität
SPIR	Spectral Presaturation with Inversion Recovery
SRP-AK	Signal-Recognition-Particle-Antikörper
STIR	Short-Tau Inversion Recovery
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

9.1 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: S. 20** Dermatomyositis: Perifaszikulär Atrophie
(ATPase 9.4, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 2: S. 21** Dermatomyositis: Perifaszikuläre Expression von MyoD
(Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 3: S. 21** Dermatomyositis: Perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat & perifaszikuläre Atrophie (HE, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 4: S. 21** Dermatomyositis: Komplement C5b-9 in Kapillaren
(Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 5: S. 22** Polymyositis: Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern durch lymphozytäre Infiltrate (HE, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 6: S. 22** Polymyositis: Faserinvasion durch CD8 positive T-Zellen
(Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 7: S. 22** Polymyositis mit mitochondrialen Veränderungen: Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern durch lymphozytäre Infiltrate (CD3, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 8: S. 23** Polymyositis mit mitochondrialen Veränderungen: Endomysiale Infiltrate und Faserinvasion, Ragged-red-fibres (modifizierte Gomori-Trichrom, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 9: S. 23** Polymyositis mit mitochondrialen Veränderungen: Cytochrom-C-Oxidase-negative Muskelfasern (SDH-COX Doppelfärbung, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 10: S. 23** Einschlußkörperchen-Myositis: Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern durch lymphozytäre Infiltrate (CD8, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 11: S. 24** Einschlußkörperchen-Myositis: Invasion nicht nekrotischer Muskelfasern & „rimmed-vacuoles“(HE, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 12: S. 24** Einschlußkörperchen-Myositis: Kongophile Material (Amyloid) in degenerierter Muskelfaser (Kongo-Rot, Muskellabor AK St. Georg)

- Abb. 13: S. 25** Interstitielle Myositis: Lymphozytäre Infiltrate im Perimysium und perivaskulär, ohne Invasion von Muskelfasern
(CD4, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 14: S. 25** Muskelsarkoidose, Riesenzellen (HE, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 15: S. 25** Muskelsarkoidose, Makrophagen (CD68, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 16: S. 26** Fasziiitis mit diffusen, teils perivaskulären lymphozytären Infiltraten
(CD3, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 17: S. 27** Vaskulitis; transmurale Infiltration und Hyalinose
(HE, Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 18: S. 27** Vaskulitis, transmurale Infiltration durch Lymphozyten
(CD8 Muskellabor AK St. Georg)
- Abb. 19: S. 35** Verteilung des Alters nach entzündlichen Muskelbiopsiebefunden und nicht entzündlichen Muskelbiopsiebefunden
- Abb. 20: S. 36** Geschlecht und Muskelbiopsiebefund
- Abb. 21: S. 37** Kreatinkinase und Muskelbiopsiebefund
- Abb. 22: S. 38** Elektromyographie und Muskelbiopsiebefund
- Abb. 23: S. 39** Magnetresonanztomographie und Muskelbiopsiebefund
- Abb. 24: S. 40** Familienanamnese und Muskelbiopsiebefund
- Abb. 25: S. 41** Parese in der klinischen Untersuchung und Muskelbiopsiebefund
- Abb. 26: S. 42** Komorbidität und Muskelbiopsiebefund
- Abb. 27: S. 43** CRP-Wert und Muskelbiopsiebefund

9.2 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: S. 14** Bedeutung der Diagnosecodes
- Tab. 2: S. 32** Auflistung der Muskelbiopsiebefund der 449 Patienten
- Tab. 3: S. 34** Darstellung der univariaten Analyse der Untersuchungsbefunde
- Tab. 4: S. 44** Statistische Vorhersage des Muskelbiopsiebefundes mit dem logistischen Modell aus Muskelödem im MRT und myogenen EMG-Veränderungen mit pathologischer Spontanaktivität

Danksagung

Bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Gerloff möchte ich mich für die Betreuung und freundliche wissenschaftliche Zusammenarbeit bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. C. Terborg und Herrn Dr. K. C. Knop für die ausgezeichnete persönliche Betreuung, Beratung und Unterstützung bei der Umsetzung des Themas.

Ferner danke ich Herrn P. Wohlmuth für die Beratung in Fragen der Statistik und Herrn Dr. T. Rosenkranz für die geduldige Beantwortung der einen oder anderen Zwischenfrage.

Lebenslauf

Daniel Lehnhoff

Persönliche Daten

Geburtstag 22. August 1985

Geburtsort Reinbek

Schulbildung

1992-1996 Anton-Ree Grundschule, Hamburg

1996-2002 Gymnasium Allermöhe, Hamburg

2002-2003 Montgomery High School, Santa Rosa, CA, USA

2003-2005 Gymnasium Allermöhe, Hamburg

Studium

2005-2011 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

09. November 2011

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: Daniel Lehnhoff

