

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Phänotypen und Genotypen distaler Myopathien

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades
eines habilitierten Doktors der Medizin (Dr. med. habil.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Torsten Kraya
geboren am 25. Dezember 1973 in Merseburg

Gutachter:
1. Prof. Dr. med. Martin Tegenthoff
2. Prof. Dr. med. Peter Young
07.08.2019
09.06.2020

Referat

Distalen Myopathien sind eine Gruppe von sehr seltenen hereditären Muskelerkrankungen. Die Klassifikation beruht auf dem Phänotyp, Vererbungsmodus, EMG-Veränderungen sowie histologische Kriterien. Für viele Formen wurden die ursächlichen Gendefekte mittlerweile identifiziert. Im Rahmen dieser Arbeit werden neue Ergebnisse zu Phänotyp, Diagnostik und Pathophysiologie von distalen Myopathien dargestellt. Eigene Untersuchungen zur Epidemiologie der Distalen Myopathien ergaben bei Patienten mit distalem Phänotyp folgende drei Gruppen: Patienten mit gesicherten bekannten Gendefekt, mit atypischen Gendefekt und ohne gesicherten Gendefekt. In der ersten Gruppe überwiegt die Distale Myopathie bei Matrin3-Mutation mit nasaler Sprache und Schwäche der Rachenmuskulatur (VCPDM), wobei es gelang die weltweit größte Gruppe sowohl klinisch als auch histologisch zu dokumentieren. Neue Aspekte waren neben einer distalen Muskelschwäche auch eine Beteiligung der axiale, proximalen sowie der Atemmuskulatur mit einer relevanten Progression im Verlauf. Entgegen den bisherigen Daten zeigte sich meist nur eine geringe Stimmbandschwäche oder Beteiligung des ersten Motoneurons. Spezifische histologische Veränderungen sind kennzeichnend für die Untergruppe der myofibrillären Myopathien. Bei dieser Gruppe konnte gezeigt werden, dass sich myotone Phänomene, die bisher ausschließlich bei Myotonien bekannt waren, im EMG nachweisen lassen und einzelne Formen sich ausschließlich mit einem distalen Phänotyp manifestieren. Die Elektromyographie könnte auch bei diesen Patienten myotone Entladungen zeigen. Erste pathophysiologische Untersuchungen bei der Matrin3-Myopathie ergaben, dass bei dieser Mutation reduzierte Stressgranula nachweisbar sind, die möglicherweise im Verlauf zum Zelltod führen. Bei zwei Patienten wurde ein neuer Gendefekt im Glykogenin1-Gen nachgewiesen, wobei sich innerhalb der Familie bisher nicht bekannte unterschiedliche Phänotypen zeigten. Der Phänotyp einer Patientin mit einer distalen Myopathie undfazialer Beteiligung beruhte auf einer multisystemischen Proteinopathie. Ursache dieser gänzlich neuen Erkrankungsgruppe sind in diesem Fall kombinierte Mutationen aus TIA1 und SQSTM1 die dann zum entsprechenden Phänotyp führten. Insgesamt zeigt sich hinsichtlich der Distalen Myopathien ein heterogenes Bild. Während einige Phänotypen klaren Genotypen zugeordnet werden können, sind andere Phänotypen weniger spezifisch und können auf unterschiedlichen Genotypen beruhen. Schließlich gibt eine große Gruppe, bei denen erst zukünftig die genetische Ursache nachgewiesen werden kann.

I Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielstellung	3
2	Ergebnisse und Diskussion	4
<u>2.1</u>	<u>Wertigkeit der EMG-Untersuchung bei Patienten mit myofibrillärer Myopathie</u>	<u>4</u>
	<i>Anlage:</i> Hanisch F, Kraya T, Kornhuber M, Zierz S. Diagnostic impact of myotonic discharges in myofibrillar myopathies. Muscle Nerve. 2013 Jun;47(6):845-8	
<u>2.2</u>	<u>Myofibrilläre Myopathie bei ZASP-Mutation Ala147Thr</u>	<u>11</u>
	<i>Anlage:</i> Kraya T, Kress W, Stoevesandt D, Deschauer M, Zierz S. Myofibrilläre Myopathie bei ZASP-Mutation Ala147Thr – Zwei Fälle mit rein distalem Phänotyp der Beine. Nervenarzt. 2013 Feb;84(2):209-13.	
<u>2.3</u>	<u>Distale Myopathien: von der klinischen Klassifikation zum molekularen Verständnis</u>	<u>18</u>
	<i>Anlage:</i> Kraya T, Zierz S. Distal myopathies: from clinical classification to molecular understanding. J Neural Transm (Vienna). 2013 Sep;120 Suppl 1:S3-7.	
<u>2.4.</u>	<u>Der Phänotyp der Matrin3-Myopathie bei 16 Patienten</u>	<u>25</u>
	<i>Anlage:</i> Müller TJ*, Kraya T*, Stoltenburg-Didinger G, Hanisch F, Kornhuber M, Stoevesandt D, Senderek J, Weis J, Baum P, Deschauer M, Zierz S. Phenotype of Matrin3-related distal myopathy in 16 German patients. Ann Neurol. 2014 Nov;76(5):669-80	
<u>2.5</u>	<u>Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion bei der Matrin3 Myopathie</u>	<u>40</u>
	<i>Anlage:</i> Kraya T, Schmidt B, Müller T, Hanisch F. Impairment of respiratory function in late-onset distal myopathy due to MATR3 Mutation. Muscle Nerve. 2015 Jun;51(6):916-8	
<u>2.6.</u>	<u>EMG-Befunde bei Patienten mit Matrin3-Myopathie</u>	<u>45</u>
	<i>Anlage:</i> Hanisch F, Kraya T, Müller T, Kornhuber M. Needle	

electromyography findings in patients with MATR3 mutation - A prospective study. Clin Neurophysiol. 2016 Apr;127(4):2085-6.

<u>2.7.</u>	<u>Polyglykosan-Myopathie und Charakterisierung der GYG1-Mutation</u>	48
	<i>Anlage:</i> Hedberg-Oldfors C, Mensch A, Visuttijai K, Stoltenburg G, Stoevesandt D, Kraya T, Oldfors A, Zierz S. Polyglucosan myopathy and functional characterization of a novel GYG1 mutation. Acta Neurol Scand. 2018 Mar;137(3):308-315.	
<u>2.8.</u>	<u>Multisystemische Proteinopathie bei kombinierter TIA1 und SQSTM1-Mutation</u>	58
	<i>Anlage:</i> Lee Y, Jonson PH, Sarparanta J, Palmio J, Sarkar M, Vihola A, Evilä A, Suominen T, Penttilä S, Savarese M, Johari M, Minot MC, Hilton-Jones D, Maddison P, Chinnery P, Reimann J, Kornblum C, Kraya T, Zierz S, Sue C, Goebel H, Azfer A, Ralston SH, Hackman P, Bucelli RC, Taylor JP, Weihl CC, Udd B. TIA1 variant drives myodegeneration in multisystem proteinopathy with SQSTM1 mutations. J Clin Invest. 2018 Mar 1;128(3):1164-1177.	
<u>2.9.</u>	<u>Stress Granula als mögliche Ursache der Matr3-Myopathie</u>	74
	<i>Anlage:</i> Mensch A, Meinhardt B, Bley N, Hüttelmaier S, Schneider I, Stoltenburg-Didinger G, Kraya T, Müller T, Zierz S. The p.S85C-mutation in MATR3 impairs stress granule formation in Matr3 myopathy. Exp Neurol. 2018 Aug;306:222-231.	
3	Zusammenfassung und Ausblick	86
4	Literaturverzeichnis	89
5	Thesen	92

1. Einleitung und Zielstellung

1.1. Einleitung Begriffsentwicklung - Distale Myopathien

Die Distalen Myopathien werden in der Gruppe der Muskeldystrophien eingeordnet. Es handelt sich hierbei um eine Gruppe von Myopathien die insgesamt sehr selten auftreten, deren phänotypisches Spektrum und genetische Varianz sich in den letzten Jahren deutlich erweitert hat. Eine der ersten Beschreibungen einer Gruppe von Patienten mit einer Distalen Myopathie resultiert durch Frau Lisa Welander aus Schweden aus dem Jahre 1951, die Erkrankung wurde dann auch nach ihr als Myopathia distalis tarda hereditaria, Typ Welander benannt [1]. Im Verlauf wurden dann weitere Gruppen von Patienten mit ähnlichen Phänotypen beschrieben, die Klassifikation erfolgte weiterhin durch Eponyme (Typ Marksberry-Griggs, Typ Laing und Typ Udd) [2, 3]. Die zugrundeliegenden Genveränderungen wurden erst mit der besseren Verfügbarkeit der molekulargenetischen Untersuchungen bei einzelnen Formen nachgewiesen [4]. Erst im Verlauf etablierten sich Kriterien für eine Diagnose die sich nicht nur auf den Phänotyp bezogen. Als Kriterien wurden der Beginn der Erkrankung, der Verteilungstyp der Muskelschwäche, der Verlauf, die Prognose, die Creatinkinase und myohistologischen Veränderungen genutzt. Anschließend erfolgt dann die gezielte Genanalyse.

Tabelle 1: Klassifikation der Distalen Myopathien nach Udd 2012 [5].

1. Late adult onset autosomal dominant forms
2. Adult onset autosomal dominant forms
3. Early onset autosomal dominant forms
4. Early onset autosomal recessive forms
5. Early adult onset autosomal recessive forms
6. Adult onset autosomal recessive form

Dabei hat sich gezeigt, dass bei einigen Phänotypen die gleichen Genveränderungen zugrunde liegen, während bei anderen Phänotypen verschiedene Mutationen möglich waren. Zusätzlich wurden bei distalen Phänotypen auch Mutationen identifiziert, die eigentlich bei anderen Phänotypen bekannt sind (atypische Manifestation). Im weiteren Verlauf wurden dann Einzelfälle oder Familien mit einer Distalen Myopathie und neuen, bisher unbekanntem Genveränderungen beschrieben, die sowohl das phänotypische als auch das genotypische Spektrum dieser Gruppe deutlich erweitern. Eine Untergruppe der Distalen Myopathien zeigt in der Histologie pathognomonische Merkmale, die als myofibrilläre Veränderungen beschrieben werden. Typisch sind hier vor allem

Ablagerungen von verschiedenen Proteine, u.a. Desmin, α B-Crystallin, Myotilin, Filamin C, Xin, XIRP2, aber auch Dystrophin, Sarcoglykane, Ubiquitin und das neuronale Zelladhäsionsmolekül (NCAM). Zudem zeigen sich typischen EMG-Veränderungen [6]. Diese seltene Erkrankungsgruppe wird als Myofibrilläre Myopathien klassifiziert, wobei sich der Phänotyp nicht nur distal manifestiert [7]. Die folgenden Arbeiten beschäftigen sich mit dem klinischen Spektrum und Verlauf der Distalen Myopathien sowie möglichen pathophysiologischen Hintergründen.

2. Ergebnisse und Diskussion

2.1 Wertigkeit der EMG-Untersuchung bei Patienten mit Myofibrillärer Myopathie

Anlage: Hanisch F, Kraya T, Kornhuber M, Zierz S. Diagnostic impact of myotonic discharges in myofibrillar myopathies. Muscle Nerve. 2013 Jun;47(6):845-8

Myotone Phänomene im EMG sind für die Gruppe der nicht-dystrophischen und dystrophischen Myotonien typisch. Zu diesen Erkrankungen werden u.a. die kongenitale Myotonien Thomson und Becker sowie die Myotonen Dystrophien Typ I (DM1: Curschmann-Steinert) und Typ II (DM2: PROMM) gezählt [8, 9]. Myotone Phänomene umfassen Serienentladungen von Fibrillationen oder positiven scharfen Wellen mit einer Frequenz- und Amplitudenmodulation. Diese myotonen EMG-Phänomene sind neben den klinischen myotonen Symptomen (z.B. Perkussionsmyotonie von Daumens oder Zunge, verzögerte Faustöffnung etc.) Voraussetzung für die Diagnosestellung der Myotonien. Allerdings lassen sich auch bei einer ganzen Reihe von anderen Myopathien und Neuropathien myotone Phänomene im EMG nachweisen [6, 10]. Insbesondere bei der Glykogenose Typ Pompe, Zentronukleären Myopathie und der Hyperkalämischen periodischen Paralyse oder bei erworbenen Muskelerkrankungen können diese myotonen Phänomene im EMG nachweisbar sein ohne das klinisch oder molekulargenetisch eine Myotonie besteht.

Dem gegenüber stehen komplex-repetitive Entladungen die bi- oder triphasische hochfrequente Entladungen einzelner Muskelfasern entsprechen. Diese finden sich bei Myositiden, Radikulopathien, Motoneuronerkrankungen und Muskeldystrophien [11].

Die Gruppe der Myofibrillären Myopathien (MFM) sind durch typische histopathologische Veränderungen gekennzeichnet. Diese Veränderungen umfassen genetisch determinierte degenerative Veränderungen von Z-Band Proteinen die zu myofibrillären Aggregaten und autophagischen Vakuolen führen. Bekannte Gendefekte sind u.a. Mutationen in Genen für Desmin, Myotilin, Z-Scheiben assoziiertes Proteine (ZASP),

Alpha-B-Crystallin, Filamin C und FHL1[12, 13]. Bisherige Daten von 57 Patienten mit histologisch gesicherter Myofibrillärer Myopathie ergaben Spontanaktivität mit Fibrillationspotentialen, positiven scharfen Wellen und komplex-repetitiven Entladungen bei 30 Patienten. „Komplex-repetitive Entladungen vom myotonen Typ“ zeigten sich bei 15 Patienten [7]. Die vorliegende Studie untersuchte erstmals das Auftreten und die Verteilung von Myotonen Phänomenen und komplex-repetitiven Entladungen bei 6 Patienten mit genetisch gesicherter Myofibrillärer Myopathie (n = 1 MYOT, n = 1 DES, n = 2 ZASP, n = 2 FLNC). Erhoben wurden Daten zu den klinischen Symptomen, dem Vorhandensein einer Perkussionsmyotonie, histologischen Veränderungen und den Befunden im EMG. Klinisch zeigte sich bei 4/6 ein distaler Phänotyp (MYOT n=1, ZASP n=2, FLNC n=1). In der Histologie waren Vakuolen und myofibrilläre Akkumulationen bei allen Patienten nachweisbar. Das EMG dokumentierte Spontanaktivität (Fibrillationspotentiale, positive scharfe Wellen) mit leichter und mittlerer Ausprägung und komplex-repetitiven Entladungen bei allen Patienten. Sie korrelieren größtenteils mit dem Grad der myopathischen Veränderungen, konnten aber nicht bei nur wenig betroffenen oder sehr schwer betroffenen, atrophischen Muskeln nachgewiesen werden. Klinisch zeigten sich keine myotonen Phänomene. Die Hälfte der repetitiven Entladungen waren komplex-repetitiver Entladungen (Nachweis bei 5/6 Patienten), die andere Hälfte waren myotone Phänomene (Nachweis bei 6/6 Patienten). Ein Patient mit einer hohen Zahl an myotonen und komplex-repetitiven Entladungen zeigte in der Histologie eine hohe Anzahl an Vakuolen und myofibrillären Veränderungen. Zusammenfassend dokumentiert diese Studie, dass bei Patienten mit MFM und verschiedenen Gendefekten myotone Entladungen einen typischen Befund darstellen. Sie zeigen sich aber nur bei der sorgfältigen Untersuchung von mehreren Muskelgruppen und vor allem in den Muskeln, die nur mäßig betroffen waren. Dies könnte erklären, dass sie nur bei 50% der untersuchten Muskeln gefunden wurden. Das MRT der Muskulatur kann dann helfen die gering betroffenen Muskeln zu detektieren. Die hohe Frequenz von Fibrillationspotentialen, positiv scharfen Wellen und komplex-repetitiven Wellen bei Patienten mit MFM verschiedener Genetik wird hiermit bestätigt. Klinische myotone Phänomene zeigten sich nicht. Manchmal ist es schwierig die komplex-repetitiven Entladungen von myotonen Phänomenen zu unterscheiden. Da sich beide sehr ähneln glauben wir an eine gemeinsame Pathophysiologie mit einer Fehlfunktion der Ionenkanäle der Muskelmembran. Allerdings beeinflussen die Mutationen der MFM nicht die Ionenkanäle. Wahrscheinlich gibt es einen Zusammenhang zwischen den Vakuolen und den Proteinaggregaten im Sinne pathogener Einflüsse ohne klare mutationsspezifische Auswirkungen. Eine MFM sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich ein distaler Phänotyp (seltener proximale

Manifestation) zeigt und im EMG wenige myotone Entladungen nachweisbar sind und eine DM1 und DM2 genetisch ausgeschlossen worden sind. Die logische Folge ist dann die Durchführung einer Muskelbiopsie, um gezielt nach den histologischen Veränderungen der MFM zu suchen.

Hanisch F, Kraya T, Kornhuber M, Zierz S. Diagnostic impact of myotonic discharges in myofibrillar myopathies. Muscle Nerve. 2013 Jun;47(6):845-8

Abstract: Introduction: In patients with myofibrillar myopathies (MFM), myotonic discharges have occasionally been detected by needle electromyography (EMG). Nevertheless, this peculiar type of spontaneous repetitive discharge has not attracted special interest in the genetically heterogeneous MFMs. Methods: EMG features were analyzed in 6 patients with genetically confirmed MFM (n = 1 MYOT, n = 1 DES, n = 2 ZASP, n = 2 FLNC). Results: Fibrillation potentials, positive sharp waves, and myotonic discharges were found in all 6 patients, and complex repetitive discharges were found in 5. Myotonic discharges were detected in approximately 50% of the analyzed muscles independent of the site, including distal (3/6), proximal limb (4/6), and paravertebral muscles (3/6). Clinical myotonia could not be elicited in any patient. Conclusions: Myotonic discharges appear to be part of the electrodiagnostic characteristics of myofibrillar myopathy. Along with other appropriate clinical and histological findings, the presence of myotonic discharges supports the diagnosis of myofibrillar myopathy..

2.2. Myofibrilläre Myopathie bei ZASP-Mutation Ala147Thr

Anlage: Kraya T, Kress W, Stoevesandt D, Deschauer M, Zierz S. Myofibrilläre Myopathie bei ZASP-Mutation Ala147Thr – Zwei Fälle mit rein distalem Phänotyp der Beine. Nervenarzt. 2013 Feb;84(2):209-13.

Mutationen im ZASP-Gen (Z-Scheiben assoziiertes Protein) werden zu den Myofibrillären Myopathien gezählt und führen zu einer Distalen Myopathien vor allem im späteren Erwachsenenalter („Late onset“). Die erste Beschreibung einer Gruppe von betroffenen Patienten erfolgte durch Markesbery und Griggs bereits 1974 [2, 14]. Die zugrundeliegenden Mutationen (Ala147Thr, Ala165Val und Arg268Cys) wurden erst 2005 von der Arbeitsgruppe A.G. Engel bei insgesamt 11 Patienten beschrieben. Klinisch zeigten sich entweder eine proximale Beteiligung der Muskulatur oder eine gemischte Beteiligung der distalen und proximalen Muskulatur [15, 16]. Die vorliegende Arbeit wurden 2 Patienten mit der ZASP-Mutation Ala147Thr mit einem rein distalen Phänotyp der Beine nach dem 60. Lebensjahr dargestellt. Die beiden Patienten sind Teil eines größeren Kollektives von 26 Patienten mit Distaler Myopathie die zwischen 2000 und 2011 untersucht wurden. Die erste Patientin war 66 Jahre alt und berichtet seit dem 60. Lebensjahr über einer Schwäche der distalen Fuß- und Beinmuskulatur, die sich klinisch durch ein vermehrtes Stolpern präsentierte. Aufgrund der positiven Familienanamnese wurde ein autosomal-dominanter Erbgang angenommen. Im EMG und der Histologie zeigte sich ein myopathisches Muster. Eine ausgeprägte fettige Degeneration der nahezu gesamten Unterschenkelmuskulatur mit Resten von Muskelgewebe im Bereich des M. peroneus und des M. gastrocnemius beidseits zeigte sich in der Magnetresonanztomographie (MRT) der Unterschenkel, wobei der M. tibialis posterior und der M. flexor digitorum longus nicht betroffen waren. Die zweite Patientin (79 Jahre) berichtete seit dem 62. Lebensjahr über eine Schwäche der distalen Fuß- und Beinmuskulatur, die sich klinisch durch ein vermehrtes Stolpern und eingeschränktes Hüpfen präsentierte. Auch hier ergaben sich Hinweise für einen autosomal-dominanten Erbgang. Im EMG und der Histologie zeigte sich ein myopathisches Muster. Eine ausgeprägte fettige Degeneration der nahezu kompletten Unterschenkelmuskulatur sowie Reste der Muskulatur im Bereich des M. tibialis posterior und des M. flexor hallucis longus wurden im MRT der Unterschenkel dokumentiert. Eine Beteiligung der distalen Arm- und Handmuskulatur oder proximaler Muskelgruppen der Extremitäten konnte bei beiden Patienten nicht nachwiesen werden. Die molekulargenetischen Untersuchungen ergaben bei beiden Patienten eine heterozygote Ala147Thr-Mutation im ZASP-Gen. Zusammenfassend dokumentiert diese Arbeit, im Gegensatz zu den Daten der Arbeitsgruppe von A.G. Engel, zwei Patientinnen die über einen Zeitraum von 6 und 19

Jahren klinisch eine ausschließlich distale Beteiligung der Fuß- und Unterschenkelmuskulatur mit geringgradig ausgeprägter Atrophie zeigten [16]. Im Gegensatz dazu konnte eine massive fettige Degeneration der nahezu gesamten Muskulatur im Bereich der Unterschenkel im MRT festgestellt werden. Klinisch waren keine anderen Muskelgruppen betroffen, allerdings zeigte sich eine subklinische Beteiligung des M. biceps brachii (Myohistologie und EMG). Aufgrund des höheren Lebensalters müssen beide Patientinnen nach Udd in die Gruppe 1: „late adult onset autosomal dominant form“ klassifiziert werden [5]. Die klinische Beteiligung der posterioren Muskelgruppen ist für die Myopathie bei ZASP-Mutation typisch. Damit vereinbar waren auch die myofibrillären Veränderungen (Akkumulation verschiedener Proteine des Sarkomers und der Z-Scheibe) in der Muskelbiopsie. Die Arbeitsgruppe von A.G. Engel dokumentierte einen Patienten mit einer anderen Mutation (Ala165Val) und rein distalem Phänotyp nach zehn Jahren Erkrankungsdauer, allerdings mit Beteiligung der oberen und unteren Extremitäten [16]. Obwohl bei der ZASP-Mutation bekannt (Reizleitungsstörungen des Herzens bzw. Herzrhythmusstörungen) fanden sich bei unseren Patientinnen keine kardiale Beteiligung.

Kraya T, Kress W, Stoevesandt D, Deschauer M, Zierz S. Myofibrilläre Myopathie bei ZASP-Mutation Ala147Thr – Zwei Fälle mit rein distalem Phänotyp der Beine. Nervenarzt. 2013 Feb;84(2):209-13.

Abstract: This article describes two patients with late onset myofibrillary myopathy due the ZASP mutation Ala147Thr. The Z-band alternatively spliced PDZ motif containing protein (ZASP) is a sarcomeric protein and interacts with α -actinin at the Z-disk. So far, myopathy due the ZASP mutation Ala147Thr was usually associated with distal and proximal involvement. The two patients with the ZASP mutation Ala147Thr described here showed only distal involvement of the legs without proximal weakness and involvement of the upper limb 6 and 19 years after onset of muscle weakness, respectively.

2.3 Distale Myopathien: von der klinischen Klassifikation zum molekularen Verständnis

Anlage: Kraya T, Zierz S. Distal myopathies: from clinical classification to molecular understanding. J Neural Transm (Vienna). 2013 Sep;120 Suppl 1:S3-7.

Im Rahmen der Publikation wurden eigene Daten von Patienten mit Distaler Myopathie aus Halle veröffentlicht, einer bis dato in einem einzelnen Zentrum bisher nicht beschriebenen Gruppengröße. Es wurden 30 Patienten mit dem Phänotyp einer distalen Myopathie untersucht. Eine zugrundeliegende molekulargenetische Ursache konnte bei 14/30 Patienten nachgewiesen werden, wobei sich dahingehend heterogene Befunde ergaben. Bei 3 von 4 Patienten mit einem Miyoshi-Phänotyp wurde eine Mutation im Dysferlin-Gen nachgewiesen. Bei einem Patienten mit einem Miyoshi-Phänotyp ohne Dysferlin-Mutation wurde eine Mutation im Anoctamin5-Gen gefunden. 3 Patienten mit Welander-Phänotyp zeigten eine Mutation im Matrin3-Gen. Dies ist ein Indiz für eine mögliche genetische Heterogenität des Welander-Phänotyps. Die ZASP-Mutation A147T wurde bei 2 Patienten mit dem Markesbery-Griggs-Phänotyp gefunden. 2 Patienten zeigten einen nicht zu klassifizierenden Phänotyp, es wurden eine Myotilin- und eine FilaminC-Mutation nachgewiesen. Zusätzlich zeigten sich Patienten mit einer anderen Myopathie, die üblicherweise nicht zu einer distalen Myopathie führt. Dazu zählen die Fazioskapulo-humerale Muskeldystrophie (n=2), Zentronukleäre Myopathie (n=1). Bei 15 von 30 Patienten konnte keine molekulargenetische Ursache gefunden werden. Die autosomal dominante Distale Myopathie mit Stimmbandlähmung und Rachenschwäche (VCPDM) beruht auf eine Mutation im Matrin3-Gen. Die Funktion von Matrin3 beruht auf einer Interaktion mit anderen Proteinen im Zellkern. Die Analyse von 6 Familien mit 16 Patienten ergab einen im Vordergrund stehende distale Beteiligung, zudem hatten 7/13 eine näselnde Sprache und 3/3 eine in der Endoskopie nachgewiesene Schluckstörung. Die Creatinkinase war bis 6fach erhöht. Der Erkrankungsbeginn lag zwischen 30 bis 55 Jahren. Bei einigen Patienten waren zu den distalen Muskelgruppen auch axiale und proximale Muskeln betroffen. Diese Arbeit zeigt, dass bei der Analyse von Patienten mit Distaler Myopathie drei Gruppen klassifiziert werden können. Patienten mit monogenetischen Phänotypen (Markesbery-Griggs), Phänotypen mit unterschiedlichen Genotypen (Miyoshi, Non-Miyoshi und Welander) und Phänotypen mit Genotypen die üblicherweise nicht mit distalen Phänotypen assoziiert sind. Nicht alle Patienten können daher mit einer klassischen klinischen Klassifikation eingeordnet werden. Die Analyse der Daten bei der eigenen großen Gruppe von Patienten mit einer Matrin3-Myopathie zeigt nicht bei allen Patienten einen distalen Phänotyp und nur bei der Hälfte der Patienten eine Stimmbandlähmung und Rachenschwäche. Interessanterweise erfüllten 3 der Patienten auch die

klinischen Kriterien für eine Welander-Myopathie. Die neue Klassifikation von Udd [5] unterscheidet große Gruppen je nach Erkrankungsbeginn, Vererbungsmodus und strukturellen Veränderungen in der Histologie und kann damit im Alltag hilfreich sein um eine gezielte Gendiagnostik zu veranlassen. Zusätzliche Informationen hinsichtlich der Einordnung der Phänotypen kann mit einer Muskelbiopsie gewonnen werden.

Kraya T, Zierz S. Distal myopathies: from clinical classification to molecular understanding. J Neural Transm (Vienna). 2013 Sep;120 Suppl 1:S3-7.

Abstract: The distal myopathies are a group of rare diseases that in the past were primarily classified by eponyms. Classification criteria were the beginning of the disease, the distribution of the muscle weakness, the course of the disease, the prognosis, and histological changes in the muscle biopsy. Advances of molecular genetics have identified various genes and mutations in many of the clinical phenotypes. This led to modifications and extensions of the existing clinical classification. Our own study on 42 patients with distal myopathy including 15 patients from six families with matrin-3 mutation suggests that in distal myopathies (1) there seem to be no monogenetic classical phenotypes; (2) there are phenotypes with different genotypes and (3) phenotypes with genotypes that are usually associated with other than distal phenotypes. Some of these phenotypes could not be classified according to the traditional clinical classification. In matrin-3 associated myopathy most but not all patients had predominant distal weakness. Also in the initial families distal weakness myopathy was associated with vocal cord and pharyngeal weakness, this was observed in half of our patients. Three of 15 patients met the criteria of Welander-phenotype. The recent classification by Udd distinguishes major groups of myopathies based on age of onset, mode of inheritance, and morphological changes in muscle biopsy. In many but not all subforms of these major groups the genotype has been established so far.

2.4 Der Phänotyp der Matr3-Myopathie bei 16 Patienten

Anlage: Müller TJ, Kraya T*, Stoltenburg-Didinger G, Hanisch F, Kornhuber M, Stoeve-sandt D, Senderek J, Weis J, Baum P, Deschauer M, Zierz S. Phenotype of Matr3-related distal myopathy in 16 German patients. Ann Neurol. 2014 Nov;76(5):669-80*

1998 wurde über eine Familie mit einer Distalen Myopathie und Beteiligung der Rachen- und Stimmbandmuskulatur berichtet, der Phänotyp war namensgebend für die „Vocal cord pharyngeal distal myopathy“ (VCPDM) [17]. Erst 10 Jahre später gelang es bei einer anderen Familie aus Bulgarien die molekulargenetische Ursache, die Mutation p.S85C im Matr3-Gen nachzuweisen [18]. Allerdings wurden bisher keine relevanten Daten zur Klinik, Elektrophysiologie, MRT oder Elektronenmikroskopie publiziert. Matr3 ist ein Protein der Kern-Matrix und hat verschiedene Funktionen in der Proteinaggregation, allerdings ist der genaue Zusammenhang zwischen der Mutation und der Myopathie unklar.

In der folgenden Arbeit wurden klinische, neurophysiologische, histopathologische und bildgebende Daten von 16 Patienten aus 6 Familien aus der Region Leipzig mit einer Matr3-Myopathie präsentiert. Haplotyp-Analysen ergaben, dass zwischen den Familien aus Nordamerika und Bulgarien und den Familien aus Deutschland kein genetischer Zusammenhang besteht. Klinisch zeigte sich ein Erkrankungsbeginn im Mittel von 42,2 Jahren (Spanne von 30-55 Jahren). Als häufigste Symptome im Alltag wurden von dem Patienten berichtet: Schwierigkeiten in der Fußhebung mit vermehrten Stolpern (12 Patienten), Aufrichten aus dem Sitzen (4 Patienten), Myalgien (2 Patienten) und Schwierigkeiten mit der Handfunktion (2 Patienten). Eine nasale Sprache wurde von 2 Patienten seit Ende der Kindheit berichtet. Die Krankheitsdauer bei Erstuntersuchung betrug im Mittel 10 Jahre (2 bis 37). Insgesamt waren die unteren Extremitäten mehr betroffen als die Arme und hierbei vor allem die distalen Muskeln, wobei bei einem Patienten die Fuß- und Zehenhebung beeinträchtigt war. Im Bereich der oberen Extremität waren die Hand- und Fingerextensoren und hier vor allem der Zeigefinger mehr betroffen als die Flexoren. Bei 6 Patienten zeigte sich ein positives Gowers-Zeichen, 2 Patienten hatten eine Schwäche der Nackenextensoren mit einem milden Dropped head. Eine Atrophie zeigte sich im Bereich der Hände bei 2 Patienten und im Bereich der Füße und unteren Extremitäten bei 5 Patienten. Die Muskeleigenreflexe waren bei 14 Patienten schwach auslösbar, bei zwei Patienten lebhaft. Die Achillessehnenreflexe waren bei einem nicht auslösbar. Hinweise für eine Spastik oder Kloni wurden nicht gefunden. Es zeigen sich auch keine Hinweise für eine Atrophie der Zunge oder Faszikulationen in dieser Region. Bei 6 Patienten fand sich eine nasale Sprache, bei einem Patienten eine heisere Stimme.

Sechs Patienten berichteten über Probleme beim Schlucken, davon hatten 4 eine abnormale Sprache. Hinweise für eine relevante kardiale Beteiligung ergaben sich nicht. Die CK war normal oder bis 8fach erhöht. Das EMG ergab ein myopathisches Muster sowie bei einigen Patienten komplex repetitiven Entladungen. Im Muskel-MRT zeigte sich eine symmetrische Verfettung im Bereich der distalen Extremitäten mit einer Abnahme nach proximal. Zudem zeigte sich eine geringe Beteiligung der paraspinalen Muskulatur sowie des Musculus deltoideus. Im Bereich der distalen Muskelgruppen waren die posterioren Muskelgruppen (Musculus soleus und Musculus gastrocnemius medialis) am häufigsten betroffen. Im Bereich der distalen Muskelgruppen war vor allem der Musculus semimembranosus betroffen. Bei einem Teil der Patienten zeigte sich auch eine Beteiligung paraspinaler Muskeln. Die Histologie zeigte myopathische Veränderungen in unterschiedlichen Ausprägungen, bei einigen Patienten konnten geränderte Vakuolen (Rimmed vacuoles) nachgewiesen werden. Die Elektronenmikroskopie ergab abnormale Invaginationen des Kerns sowie Vakuolen.

Zusammenfassend wurden insgesamt 16 Patienten aus 6 deutschen Familien mit der Matr3-Myopathie dokumentiert. Die Analyse der Genotypen ergab keine Hinweise für eine Verwandtschaft zwischen den Familien aus Bulgarien, Nordamerika sowie aus Deutschland. Bei den Patienten zeigte sich klinisch eine typische distale Muskelschwäche der Beine, einzig 2 Patienten hatten initial eine Beteiligung der Hand- und Unterarmmuskulatur. Im Verlauf zeigte sich bei den meisten Patienten eine Beteiligung der oberen Extremitäten, wobei die Hand- und Fingerextension früher betroffen waren als die Flexoren. 6 ältere Patienten zeigten eine Muskelschwäche der proximalen Muskeln insbesondere im Bereich der Oberschenkel und Beckenmuskulatur. Diese Beteiligung zeigte sich auch im MRT. Zudem wurde bei einigen Patienten eine axiale Schwäche dokumentiert, die sich in einem positiven Gowers-Manöver zeigte. Im Vergleich zu Familien aus Bulgarien und Nordamerika [17, 18] zeigte sich die Stimmband- und Rachenschwäche seltener. Bei unserem Patienten stand eine nasale Sprache im Vordergrund. Bei 10 Patienten erfolgte eine Laryngoskopie, wobei hierbei keine Stimmbandlähmung dokumentiert werden konnte. Eine Beteiligung der bulbären Muskeln war nur gering ausgeprägt, diese zeigte sich vor allem beim Schlucken fester Nahrung. Als neues klinisches Phänomen wurde eine Beteiligung der respiratorischen Muskulatur dokumentiert, dies zeigte sich in einer reduzierten Vitalkapazität. Bei zwei Patienten war eine Heimbeatmung notwendig, ein Patient benötigte permanent Sauerstoff. Das MRT der Beine und des Beckens zeigte eine charakteristische Verteilung der Muskelschwäche mit einer fettigen Degeneration. Das posteriore Kompartiment der Unterschenkel war deutlich schwerer betroffen als die anterioren Anteile. Am Anfang der Erkrankung waren insbe-

sondere der Musculus gastrocnemius lateralis und der Musculus soleus beteiligt. Im Verlauf war dann auch der mediale M. gastrocnemius betroffen. Im Gegensatz zu den MRT Veränderungen zeigte sich klinisch eine im Vordergrund stehende Fußheberschwäche. Es zeigten sich zudem phänotypische Gemeinsamkeiten zur Welander Distalen Myopathie [1]. Bei zwei Patienten zeigte sich initial eine Muskelschwäche im Bereich der Finger- und Handmuskel, bei 14 von 16 Patienten zeigte sich eine Beteiligung dieser Muskelgruppen. Zudem kann auch die Welander-Myopathie mit einer Schwäche der distalen Fußmuskeln beginnen. Weiterhin können sowohl die Welander-Myopathie als auch die Matrin3-Myopathie zwischen der 5. und 6. Dekade beginnen und gering erhöhte CK-Werte aufweisen. Unterschiede zwischen beiden Erkrankungen sind die axialen proximale Beteiligung, die Beteiligung der respiratorischen Muskulatur und die geringe Beeinträchtigung der Stimme sowie des Schluckens bei Patienten mit Matrin3-Myopathie. Eine kürzlich veröffentlichte Studie der Familie aus Nordamerika diskutierte als Ursache der Beschwerden auch eine Motoneuronerkrankung [19]. Als Gründe für diese Annahme wurden eine progressive Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion und gesteigerte Muskeleigenreflexe diskutiert. Bei unseren Patienten konnten keine Hinweise für eine Motoneuronerkrankung gefunden werden, insbesondere keine gesteigerte Muskeleigenreflexe. Die respiratorische Störung werten wir als Teil der Matrin3-Myopathie. Die EMG Veränderung mit repetitiven Entladungen bei unserem Patienten sehen wir als Folge der dystrophen Veränderungen der Myopathie. Diese Veränderungen werden auch bei anderen Myopathien mit Rimmed vacuoles und Myopathien mit oder ohne myofibrillären Veränderungen berichtet.

Die Muskelbiopsie zeigte typische dystrophische Veränderungen begleitet von Vakuolen, zum Teil auch Rimmed vacuoles, diese Veränderung sind nicht spezifisch und finden sich auch bei einer ganzen Reihe anderer Distale Myopathien (Welander). Die ultrastrukturellen Untersuchungen der Muskelfasern zeigten Zellkerne mit Invaginationen. Diese Veränderungen finden sich auch bei Nuclear envelopathies.

Müller TJ, Kraya T, Stoltenburg-Didinger G, Hanisch F, Kornhuber M, Stoevesandt D, Senderek J, Weis J, Baum P, Deschauer M, Zierz S. Phenotype of Matrin3-related distal myopathy in 16 German patients. Ann Neurol. 2014 Nov;76(5):669-80.

Abstract: Objective: To characterize the phenotype of patients with distal myopathy with vocal cord and pharyngeal weakness due to the p.S85C mutation in the matrin-3 gene (MATR3, Mendelian Inheritance in Man 164015). Recently, it has been suggested that patients with this mutation may suffer from familial amyotrophic lateral sclerosis. Methods: Sixteen patients from 6 families with late onset distal myopathy associated with the p.S85C MATR3 mutation were characterized. Results: Patients had a predominantly distal muscle weakness, most severely affecting ankle and wrist dorsiflexion. Relevant proximal and axial weakness was found in 6 and respiratory impairment in 5 patients. Dysphagia was diagnosed in 6 and mild voice abnormalities were found in 7 patients. However, laryngoscopy revealed normal vocal cord function. Creatine kinase was normal or mildly elevated. Electromyographically, spontaneous activity was found in 10 of 14 patients and complex repetitive discharges in 9 of 14 patients. Magnetic resonance imaging revealed severe fatty degeneration of distal and upper posterior leg and of paraspinal muscles. Histopathology ranged from mild myopathic to severe dystrophic changes including vacuoles. Absence of sarcomeres in the perinuclear region and abnormal invaginations of nuclei were found ultrastructurally. Haplotype analysis showed a common disease-specific haplotype of the 6 families and suggested that these families form a separate cluster. Interpretation: In contrast to the 2 previously reported families, MATR3-related distal myopathy might be associated with relevant axial, proximal, and respiratory muscle weakness but without vocal cord palsy. There were no clinical, electrophysiological, or histopathological signs of lower motor neuron involvement.

2.5 Beeinträchtigungen der respiratorischen Funktion bei der Matrin3-Myopathie

Anlage: Kraya T, Schmidt B, Müller T, Hanisch F. Impairment of respiratory function in late-onset distal myopathy due to MATR3 Mutation. Muscle Nerve. 2015 Jun;51(6):916-8

Wie bereits oben dargestellt ist die Matrin3-Myopathie neben einer distalen Beteiligung der Muskulatur auch durch eine Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion gekennzeichnet. Bisher existieren Daten von Familien aus Nordamerika, Bulgarien und Deutschland. Bei einem Patienten aus Nordamerika wurde eine restriktive Lungenfunktionsstörung mit der Notwendigkeit der Sauerstoffgabe berichtet. Einige der Patienten aus Deutschland hatten eine reduzierte Vitalkapazität und zwei hatten eine Heimbeatmung [17, 18, 20]. Ziel der Studie war es prospektiv Patienten mit Matrin3-Myopathie über einen Zeitraum von 12 Monaten zu untersuchen. Zudem wurden Daten von 4 Patienten retrospektiv ausgewertet. In die prospektive Untersuchung wurden insgesamt 8 Patienten aus 4 Familien eingeschlossen (4 Frauen, 4 Männer). Die Daten wurden zum Einschluss der Patienten sowie nach sechs und 12 Monaten erhoben. Untersuchungsparameter waren die maximale Vitalkapazität (VCmax), das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV1) und der Peak expiratorische Flow (PEV). Zudem wurden Blutgasanalysen zur Messung des Sauerstoffpartialdruckes der Sauerstoffsättigung und des Kohlendioxid-Partialdruckes untersucht und die Vitalkapazität (VC) in sitzender und liegender Position gemessen. Weiterhin wurde der maximale inspiratorische Mundverschlussdruck (PImax), der Mund-Verschluss Druck nach 100ms (P 01) und der Hustenspitzenfluss (PCF) gemessen. Werte über 70% wurden als normal gewertet. Die Ergebnisse zeigten ein mittleres Alter von 50,5 Jahren und einen Erkrankungsbeginn im Alter von 39 Jahren (Spanne 35-53 Jahre). Keine der Patienten zeigte klinische oder elektrophysiologische Hinweise für eine Motoneuronenerkrankung. 6 von 8 Patienten berichteten über eine Belastungsdyspnoe und 3 über einer Tagesmüdigkeit. Kein Patient hatte eine Faziale Schwäche, die fiberoptische Laryngoskopie ergab keine auffälligen Befunde. Am Beginn zeigten sich eine reduzierte maximale (VCmax) und langsame Vitalkapazität (slow VC) bei 4 von 8 Patienten, nach 12 Monaten bei 5 von 8 Patienten. Eine lageabhängige Abnahme der slow VC um mehr als 25% wurde von 2/8 at baseline, nach 12 Monaten bei 1/8 dokumentiert. Bei 5/8 war die slow VC stabil. PImax als ein möglicher Indikator für eine respiratorische Muskelschwäche war at baseline und nach 12 Monaten bei 7 von 8 Patienten reduziert. Die SaO2 war at baseline bei 2/8, nach 12 Monaten bei 5/7 gering reduziert. Die Ergebnisse zeigten für FEV1, PEF, VCmax, slow VC, P0.1, PCF, SaO2 und PO2 keine signifikante Verschlechterung in 12 Monaten. Ein-

zig der PCO₂ ergab eine signifikante Zunahme ($P < 0.05$). Ein 38-jähriger Patient benötigte 2 Jahre nach Erkrankungsbeginn eine nächtliche Heimbeatmung. Bei einer 72-jährigen Patientin mit Beginn der distalen Muskelschwäche im Alter von 30 Jahren, trat im Alter von 70 Jahren eine plötzliche Atemnot auf, die eine Intubation und Beatmung erforderten.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Patientengruppe bei 6/8 Patienten mit Matr³-Myopathie eine Dyspnoe bei Anstrengung. Zudem besteht eine Beteiligung der Atemmuskulatur mit einer Dysfunktion des Diaphragmas, geschwächte expiratorische Muskeln und reduzierten Fähigkeiten zum Ausatmen. Aufgrund der kleinen Patientengruppe und des nur eingeschränkten Beobachtungszeitraumes bleibt unklar, ob die milden und klinisch nicht signifikanten Veränderungen der meisten Parameter eine Verschlechterung der respiratorischen Funktion repräsentieren. Keiner der hier untersuchten Patienten benötigte im Verlauf von 12 Monaten eine Beatmung. Allerdings benötigten 2 aus einer anderen Studienpopulation von 16 Patienten mit Matr³-Myopathie eine mechanische Beatmung. Ein Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Muskelerkrankung kann nicht ausgeschlossen werden. Frühere Studien ergaben bei Patienten mit Matr³-Myopathie eine Beteiligung der pharyngealen und respiratorischen Funktion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der regelmäßigen Untersuchung der respiratorischen Funktion bei diesen Patienten.

Kraya T, Schmidt B, Müller T, Hanisch F. Impairment of respiratory function in late-onset distal myopathy due to MATR3 Mutation. Muscle Nerve. 2015 Jun;51(6):916-8.

Abstract: Introduction: Recently, mutations in the MATR3 gene were found to cause late-onset distal myopathy. The frequency and impact of respiratory involvement are not clear. Methods: Respiratory parameters [maximum vital capacity (VC_{max}); forced expiratory volume (FEV₁); peak expiratory flow (PEF), postural drop of VC_{max} from sitting to supine, maximum inspiratory muscle pressure (P_I_{max}), mouth occlusion pressure after 100 ms (P_{0.1}), peak cough flow, and blood-gas analysis] were monitored prospectively at baseline, and then 6 months and 12 months later in 8 patients with genetically confirmed MATR3 myopathy. Results: All patients showed involvement of respiratory function. Six of 8 reported exertional dyspnea. At the end of follow-up, 5 of 8 had decreased VC, 7 of 8 had reduced P_I_{max}, and 5 of 7 had decreased partial pressure of oxygen (PO₂). Within 12 months, respiratory parameters deteriorated non-significantly. No patient required non-invasive ventilation. Conclusions: There is a high risk of abnormal respiratory function with progressive worsening in MATR3 myopathy.

2.6 EMG-Befunde bei Patienten mit Matr3-Myopathie

Anlage: Hanisch F, Kraya T, Müller T, Kornhuber M. Needle electromyography findings in patients with MATR3 mutation – A prospective study. Clin Neurophysiol. 2016 Apr;127(4):2085-6.

In dieser Studie wurden 8 Patienten von 4 Familien mit der p.S85C-Mutation im Matr3-Gen prospektiv hinsichtlich des Vorhandenseins einer Perkussionsmyotonie und den Befunden der Nadel-EMG Untersuchung untersucht. Es wurden mit dem EMG insgesamt 5 Muskeln (M. biceps brachii-BB, M. interosseus dorsalis I-FDI, Paraspinal Höhe L1/L2-PS, M. vastus lateralis-VL, M. tibialis anterior-TA) untersucht, dabei wurden die Muskelaktionspotentiale (MUAP) und ihre Charakteristika (Amplitude, Dauer, Phase, Area under the curve) bei jedem Patienten analysiert. Alle hochfrequenten Entladungen (HFD-high frequent discharges) wurden auf Video aufgezeichnet und hinsichtlich Einstichaktivität, pathologischer Spontanaktivität und MUAP-Variabilität ausgewertet. Auf Grundlage von Frequenz und Amplitude wurden die HFD in folgende Gruppen eingeordnet: A. Typ 1: (klassische Zu- und abnehmende myotone Entladungen), B. Typ 2: (abnehmende myotone Entladungen), C. Typ 3: (klassische komplex repetitive Entladungen mit fester Amplitude und Frequenz) und D. Typ 4: (repetitive Entladungen mit Zunahme). Es fanden sich keine klinischen Hinweise für eine Myotonie, keine Fibrillationen der Zunge, Faszikulationen oder Pyramidenbahnzeichen. Drei Patienten hatten eine Typ 2-Diabetes, einer von diesen mit einer Reduktion des Vibrationsempfindens. Ansonsten fanden sich keine Symptome oder Zeichen für eine Polyneuropathie. Als Ergebnisse fand sich eine verlängerte Einstichaktivität bei 2 Patienten in 2 Muskeln (PS, VL). Fibrillationen/pathologische Spontanaktivität fanden sich ausnahmslos in beiden distalen Muskeln (TA, FDI) und Paraspinal und selten in proximalen Muskeln (BB, VL). Es wurden keine Faszikulationen nachgewiesen. Hochfrequente Entladungen waren in 35% der untersuchten Muskeln bei allen Patienten nachweisbar. Die Mehrzahl der HFD entsprachen der Gruppe 3 (58%) und geringer Typ 2 (30%). Der Typ 1, der sich bei der Myotonen Dystrophie nachweisen lässt wurde bei 10% vor allem paraspinal nachgewiesen, Typ 4 nur bei 2%. Die meisten HFD hielten nur wenige Sekunden an, bei einem Patienten im TA und FDI bis zu 20 Sekunden. Die MUAP-Analyse ergab kurze Werte und ein frühes Rekrutierungsmuster in den distalen Muskel (TA, FDI) und weniger paraspinal. Bei dezidiertem Auswertung der MUAP-Amplituden waren erhöhte Amplituden eine Ausnahme.

Zusammenfassend dokumentiert diese Untersuchung pathologische Spontanaktivität in Form von HFD als häufiges Phänomen bei Patienten mit Matr3-Myopathie.

Hanisch F, Kraya T, Müller T, Kornhuber M. Needle electromyography findings in patients with MATR3 mutation – A prospective study. Clin Neurophysiol. 2016 Apr;127(4):2085-6.

Abstract: Letter to the Editor - No Abstract available.

2.7 Polyglykosan-Myopathie und Charakterisierung der GYG1-Mutation

Anlage: Hedberg-Oldfors C, Mensch A, Visuttijai K, Stoltenburg G, Stoevesandt D, Kraya T, Oldfors A, Zierz S. Polyglucosan myopathy and functional characterization of a novel GYG1 mutation. Acta Neurol Scand. 2018 Mar;137(3):308-315.

Muskel-Glykogen Speichererkrankungen sind seltene hereditäre Erkrankungen des Glykogen-Metabolismus. Histopathologisch zeigt sich eine vermehrte Ablagerung oder verminderten Abbau von Glykogen im Muskel. Hinsichtlich der klinischen Symptome steht vor allem eine Belastungsintoleranz mit Muskelkrämpfen und Schmerzen im Vordergrund, zudem kann begleitend eine Myoglobulinurie oder eine langsam progrediente Muskelschwäche bestehen. Glykogen-Synthase (GYS 1), Branching Enzyme 1(GBE1) und Glykogenin-1 (GYG1) sind Muskelenzyme die in der Glykogen Synthese eine Rolle spielen. Glycogenin-1 (37-kD) generiert mittels Autoglycolysation einen Oligosaccharide Primer für die Glykogen-Synthese aus dem dann ein Ringprotein im Glykogen resultiert. Der Mangel an Glykogenin-1 kann bei Kindern und Erwachsenen mit einer Myopathie einhergehen oder mit einer schwer verlaufenden Kardiomyopathie die im Verlauf eine Herztransplantation notwendig machen kann [21-23]. Die folgende Arbeit dokumentiert zwei Geschwister mit einer late-onset Myopathie mit unterschiedlichen Phänotypen bei bi-allelischen Glykogenin-1 Mutationen. Zusätzlich zur charakteristischen Histopathologie konnte eine verringerte Expression von Glykogenin-1 gezeigt werden. Das einzige exprimierte Allel hatte die Missens Mutation p.Gly135Arg und führte zu einer Verhinderung der Autoglykolisation von Glykogenin-1, sodass das Protein keine ausreichende Funktion hatte (in vitro assay). Bisher sind mehr als 20 Patienten mit einem Glykogenin-1 Mangel bei verschiedenen pathogenen Varianten beschrieben [24-26]. Das Manifestationsalter liegt typischerweise zwischen 40 und 65 Jahren, wie bei unseren Patienten. Histopathologisch zeigen sich myopathische Veränderungen mit PAS-positiven Einschlüssen in einzelne Fasern oder Fasergruppen. Klinisch zeigt sich in der übergroßen Zahl der Fälle ein proximaler Phänotyp, es sind nur wenige Patienten mit einer distalen Manifestation (Handmuskeln, Fuß- und Zehenextensoren) beschrieben. Es gibt keine klare Genotyp-Phänotyp Beziehung. Allerdings zeigte sich bei unseren Patienten eine andere Verteilung der Muskelbeteiligung sowohl klinisch als auch im MRT. Der Bruder hatte einen proximalen Phänotyp mit einer schweren Atrophie der glutealen und quadrizeps-Muskulatur sowie eine Beteiligung der Muskulatur der Beine mit einer Aussparung der M. tibialis anteriores. Die Schwester zeigte einen distalen Phänotyp, wobei im Bereich der Beine nur die M. tibialis ant. betroffen waren. Im Bereich der oberen Extremitäten war bei der Schwester die Handmuskulatur betroffen, beim Bruder gab es keine Beteiligung in dieser Region. Eine schwere Kardiomyopathie bei Missens-Mutationen,

Mutation c.484delG (wie bei den Geschwistern) und eine andere Missens-Mutation im Glykogenin-1 Gen ist bekannt, dabei scheint vor allem die Missens-Mutation eine entscheidende Rolle zu spielen [27]. Das Glykogenin ist dann im Herzmuskel nachweisbar. Ein anderer Patient mit der Mutation c.484delG, allerdings homozygot entwickelte keine Kardiomyopathie [28]. Bei unseren Patienten ist nur beim Bruder eine kardiale Beteiligung mit links-ventrikulärer Hypertrophie und Vorhofflimmern bekannt. Zusammenfassend zeigen die beiden Geschwister eine bekannte Mutation und eine neue Missens Mutation mit einem interfamiliär unterschiedlichen Phänotyp. Insbesondere bei Patienten im mittleren sowie fortgeschrittenen Alter mit einer langsam progredienten Myopathie, Kardiomyopathie und PAS-positiven Einschlüssen in der Histologie sollte eine Mutation in Glykogenin-1 in Betracht gezogen werden.

Hedberg-Oldfors C, Mensch A, Visuttijai K, Stoltenburg G, Stoevesandt D, Kraya T, Oldfors A, Zierz S. Polyglucosan myopathy and functional characterization of a novel GYG1 mutation. Acta Neurol Scand. 2018 Mar;137(3):308-315.

Abstract: Objectives: Disorders of glycogen metabolism include rare hereditary muscle glycogen storage diseases with polyglucosan, which are characterized by storage of abnormally structured glycogen in muscle in addition to exercise intolerance or muscle weakness. In this study, we investigated the etiology and pathogenesis of a late-onset myopathy associated with glycogenin-1 deficiency. Materials and methods: A family with two affected siblings, 64- and 66-year-olds, was studied. Clinical examination and whole-body MRI revealed weakness and wasting in the hip girdle and proximal leg muscles affecting ambulation in the brother. The sister had weakness and atrophy of hands and slight foot dorsiflexion difficulties. Muscle biopsy and whole-exome sequencing were performed in both cases to identify and characterize the pathogenesis including the functional effects of identified mutations. Results: Both siblings demonstrated storage of glycogen that was partly resistant to alpha-amylase digestion. Both were heterozygous for two mutations in GYG1, one truncating 1-base deletion (c.484delG; p.Asp163Thrfs*5) and one novel missense mutation (c.403G>A; p.Gly135Arg). The mutations caused reduced expression of glycogenin-1 protein, and the missense mutation abolished the enzymatic function as analyzed by an in vitro autoglucosylation assay. Conclusion: We present functional evidence for the pathogenicity of a novel GYG1 missense mutation located in the substrate binding domain. Our results also demonstrate that glycogenin-1 deficiency may present with highly variable distribution of weakness and wasting also in the same family.

2.8 Multisystemische Proteinopathie bei kombinierter TIA1 und SQSTM1-Mutation

Anlage: Lee Y, Jonson PH, Sarparanta J, Palmio J, Sarkar M, Vihola A, Evilä A, Suominen T, Penttilä S, Savarese M, Johari M, Minot MC, Hilton-Jones D, Maddison P, Chinery P, Reimann J, Kornblum C, Kraya T, Zierz S, Sue C, Goebel H, Azfer A, Ralston SH, Hackman P, Bucelli RC, Taylor JP, Weihl CC, Udd B. TIA1 variant drives myodegeneration in multisystem proteinopathy with SQSTM1 mutations. J Clin Invest. 2018 Mar 1;128(3):1164-1177.

Als Multisystemische Proteinopathie (MSP) wird eine Gruppe von Erkrankungen bezeichnet, bei der eine Mutation (z.B. VCP, autophagic adaptor protein SQSTM1) zu verschiedenen Phänotypen führen kann. So kann die gleiche Mutation in SQSTM1 zur Paget-Erkrankung (PD), Einschlusskörpermyositis mit Rimmed vacuoles (RV-IBM), ALS oder Frontotemporalen Demenz (FTD) führen [29-32]. Auch Mutationen im TIA1 können zu einem ALS-FTD Phänotyp oder der Distalen Myopathie Typ Welander führen (Mutation TIA1-E384K) [33, 34]. In der vorliegenden Arbeit wurden 14 Patienten aus 9 Familien mit Distaler Myopathie und Rimmed vacuoles beschrieben. Ursächlich waren eine heterozygote kombinierte SQSTM1-Mutation und eine seltene TIA1-Variante (TIA1-N357S). Die Patienten hatten keine Symptome einer bisher mit den Mutationen assoziierten Erkrankung (PD, ALS, FTD). Es zeigt sich im Muskel eine Akkumulation von SQSTM1 und TIA1 mit TDP-43, was in der Pathogenese wahrscheinlich eine Rolle spielt. Klinisch zeigte sich bei diesen Patienten eine Distale Myopathie, bei einer Patientin auch mit einer fazialen Schwäche. Diese Daten unterstützen die Annahme, dass die Vererbung einer TIA1-Variante das phänotypische Spektrum bei der parallel vorliegenden SQSTM1-Mutation hin zu einer Manifestation am Muskel verschieben kann. Der Phänotyp der hier beschriebenen Patienten ist ähnlich zu denen der Distalen Myopathie Typ Welander mit der Mutation TIA1-E384K die sich typischerweise um das 50. Lebensjahr manifestiert [1]. Eine kleine Gruppe der Patienten mit dieser Mutation, aber homozygot, zeigten einen früheren Beginn und eine schnelle Progression [34, 35]. Von den hier dokumentierten 14 Patienten hatte eine diese Mutation, die anderen Patienten hatten eine SQSTM1-Mutation und die TIA- N357S-Variante. Dieses kombinierte Vererbungsmuster kann sich auf unterschiedlichen Wegen manifestieren. Es kann zum Beispiel durch Aktivität einer sekundären Genvariante ein Effekt auf die primäre Mutation resultieren, in dem der Phänotyp oder der Beginn des Auftretens modifiziert werden. Eine andere Möglichkeit ist eine reduzierte Penetranz der primären Mutation, durch eine sekundäre Genveränderung kommt es zu einer Veränderung der variablen Expression der ersten Mutation. Experimentelle Untersuchungen der TIA1-N357S Variante ergaben signifikante

Veränderungen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* hinsichtlich der Beeinträchtigung der Bildung von Stressgranula (SG). Diese bilden sich im Zytosol der Zelle in Stresssituationen durch die Bildung von Protein und RNA-Strukturen. Aber auch die Veränderungen durch SQSTM1-Mutationen können die Bildung von SG beeinträchtigen. Die Autophagie wird mit der Beseitigung von SG in Verbindung gebracht, wobei RNA-bindende Proteine wie TIA1 die Bildung der Granula initiieren. Als Folge können die SG in eine irreversible amyloidähnliche Struktur umgewandelt werden. Die Daten dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die TIA1-E384K-Variante die Ausbildung dieser Amyloidstruktur verbessert und damit heterozygot zur WDM führen kann. Die TIA1-N357S-Variante benötigt aber eine parallel vorhandene SQSTM1-Mutation um diese Veränderung zu initiieren. Die Folge ist die Anhäufung von nicht abgebautem, ubiquiniertem und unlöslichem Material [36]. Es ist allerdings unklar wie die SG dann zu einer Schädigung der Muskelzellen führen. Wahrscheinlich kommt es zu einer Störung von Zellorganellen oder die Umgebung der SG fördert eine schnelle Fibrillierung von RNA-Proteinen zu anderen toxischen Stoffen. Ein weiteres wichtiges Merkmal der MSP ist das Vorhandensein der TDP-43 Pathologie [33]. Diese findet sich histopathologisch häufig bei Mutationen der RNA-Bindungsproteine wie TIA1. Ursache ist eine unterschiedliche Stabilität der Fibrillen die aus verschiedenen RNA-Bindungsproteinen gebildet werden. Zudem zeigt sich eine Interaktion von TDP-43 und der SG im Zytosol, wobei dann eine schwerlösliche Struktur entsteht. Die Akkumulation von TDP-43 wirkt durch verschiedene Mechanismen zytotoxisch Effekte zusammen mit der durch die SG gestörten Autophagozytose. Zusammenfassend können diese Prozesse (SG und Autophagozytose sowie TDP-43 Pathologie) das Auftreten im Rahmen einer kombinierten Mutation aus SQSTM1 und TIA1 sehr gut erklären und damit zu Erweiterung des Spektrums der Multisystemischen Proteinopathien beitragen.

Lee Y, Jonson PH, Sarparanta J, Palmio J, Sarkar M, Vihola A, Evilä A, Suominen T, Penttilä S, Savarese M, Johari M, Minot MC, Hilton-Jones D, Maddison P, Chinnery P, Reimann J, Kornblum C, Kraya T, Zierz S, Sue C, Goebel H, Azfer A, Ralston SH, Hackman P, Bucelli RC, Taylor JP, Wehl CC, Udd B. TIA1 variant drives myodegeneration in multisystem proteinopathy with SQSTM1 mutations. J Clin Invest. 2018 Mar 1;128(3):1164-1177.

Abstract: Multisystem proteinopathy (MSP) involves disturbances of stress granule (SG) dynamics and autophagic protein degradation that underlie the pathogenesis of a spectrum of degenerative diseases that affect muscle, brain, and bone. Specifically, identical mutations in the autophagic adaptor SQSTM1 can cause varied penetrance of 4 distinct phenotypes: amyotrophic lateral sclerosis (ALS), frontotemporal dementia, Paget's disease of the bone, and distal myopathy. It has been hypothesized that clinical pleiotropy relates to additional genetic determinants, but thus far, evidence has been lacking. Here, we provide evidence that a TIA1 (p.N357S) variant dictates a myodegenerative phenotype when inherited, along with a pathogenic SQSTM1 mutation. Experimentally, the TIA1-N357S variant significantly enhances liquid-liquid-phase separation in vitro and impairs SG dynamics in living cells. Depletion of SQSTM1 or the introduction of a mutant version of SQSTM1 similarly impairs SG dynamics. TIA1-N357S-persistent SGs have increased association with SQSTM1, accumulation of ubiquitin conjugates, and additional aggregated proteins. Synergistic expression of the TIA1-N357S variant and a SQSTM1-A390X mutation in myoblasts leads to impaired SG clearance and myotoxicity relative to control myoblasts. These findings demonstrate a pathogenic connection between SG homeostasis and ubiquitin-mediated autophagic degradation that drives the penetrance of an MSP phenotype.

2.9 Störung der Stressgranula als mögliche Ursache der Matr3-Myopathie

Anlage: Mensch A, Meinhardt B, Bley N, Hüttelmaier S, Schneider I, Stoltenburg-Didinger G, Kraya T, Müller T, Zierz S. The p.S85C-mutation in MATR3 impairs stress granule formation in Matr3 myopathy. Exp Neurol. 2018 Aug;306:222-231.

Die Pathophysiologie der Matr3-Myopathie ist aktuell weiter unklar. In der folgenden Studie wurden Proben aus Muskelbiopsien von sechs Patienten verglichen mit den Proben aus Fibroblasten von vier Patienten mit der p.S85C Mutation im MATR3-Gen. Matr3 ist Teil der Kernmatrix und in unterschiedliche Zellprozesse involviert, u.a. Splicing, mRNA Stabilisierung und Reparatur von defekter DNA. Ein Verlust der nukleären Reaktivität konnte in der Muskulatur bei Patienten mit MATR3 Myopathie nachgewiesen werden. Andere Untersuchungen konnten bei Zell-basierter Überexpression von Matr3 keine relevanten Ablagerungen nachweisen. Ultrastrukturelle Analysen ergaben Invaginationen der Zellkerne. Immunhistochemische Untersuchungen von drei Patienten ergaben eine Zunahme zytoplasmatischer Granula mit dem Nachweis des RNA-binding Protein - TIA1 und dem Stressgranula Faktor 1 - G3BP1. Die Analyse der strukturellen histologischen Veränderungen bei den sechs Patienten mit MATR3 Mutation ergaben hinsichtlich Fasergößenvariation, Degeneration, Regeneration und Fibrose ein heterogenes Bild. Ein Zusammenhang zum Erkrankungsbeginn hinsichtlich der Ausprägung der Veränderungen zeigte sich nicht. Allerdings waren in distalen Muskeln (Patient 4-6) gegenüber proximalem Muskel (Patient 1-3) mehr dystrophische Veränderungen nachweisbar. Einige Autoren postulieren, dass eine verminderte Expression von MATR3 schließlich zur Entwicklung der Myopathie führt [18, 37, 38]. Die aktuelle Analyse von sechs Proben von Patienten mit MATR3-Myopathie (MATR3-S85C) und sechs Gesunden (MATR3-WT) ergaben eine Reaktivität für MATR3 im Zellkern und gering auch im Zytoplasma. Die Veränderungen sind unspezifisch, da ein Verlust der MATR3-Reaktivität sowohl der MATR3-S85C und auch im Wildtyp nachgewiesen wurden. Bei den primären Fibroblasten von Patienten mit MATR-S85C zeigte sich eine prädominante Darstellung im Bereich des Zellkerns ohne relevante Unterschiede zum Wildtyp. Hinsichtlich der Infiltration mit Immunzellen (CD4 und CD8) zeigten sich keine Unterschiede zwischen dem Wildtyp und den Proben mit MATR3-S85C mit geringen dystrophischen Veränderungen. Einzig bei den Proben mit ausgeprägten dystrophischen Veränderungen konnten einzelne positive CD4- und CD8-Zellen gefunden werden. Hinsichtlich der bisher in vivo nachgewiesenen Veränderungen muss in Zusammenschau mit unseren Ergebnissen von unspezifischen Veränderungen ausgegangen werden. Zur Frage einer Reaktion auf oxidativen Stress in der Pathogenese der MATR3-Myopathie wurden die Muskelbiopsien dieser Patienten hinsichtlich des Vorkommens der Komponenten der Stressgranula TIA1

und G3BP1 im Vergleich zum Wildtyp untersucht. Es zeigten sich Ablagerungen von TIA1 subsarkolemal, G3BP1 wurde vor allem sarkolemal exprimiert. Diese Veränderungen zeigten sich nur in einigen Fasern bei einem gering dystrophen Bild und ausgeprägter bei fortgeschrittenen Dystrophiegraden (Grad III und IV). Die Analyse der Fibroblasten von MATR3-Patienten zeigte keine Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation und Expression von TIA1 und G3BP1. Histologisch zeigte sich bei den MATR3-Fibroblasten eine reduzierte Anzahl von Stressgranula positiven Zellen (40-50%) im Vergleich zum Wildtyp (81-83%). Um zu untersuchen, ob die histologischen Veränderungen auf einer veränderten Stress-Regulation beruhen, wurden sowohl die Fibroblasten als auch der Wildtyp oxidativem Stress ausgesetzt (Natrium Arsenit). Es zeigt sich auch hier eine reduzierte Antwort bei den MATR3-Zellen im Vergleich zum Wildtyp. Das ist vereinbar mit den Daten in der Literatur, die den Stressgranula eine wichtige Rolle im Umgang der Zelle mit oxidativem Stress zuweisen [39, 40].

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die gestörte Funktion der Stressgranula in der Pathophysiologie der MATR3-Myopathie eine wichtige Rolle spielt.

Mensch A, Meinhardt B, Bley N, Hüttelmaier S, Schneider I, Stoltenburg-Didinger G, Kraya T, Müller T, Zierz S. The p.S85C-mutation in MATR3 impairs stress granule formation in Matrin3 myopathy. Exp Neurol. 2018 Aug;306:222-231.

Abstract: Matrin-3-related distal myopathy is characterized mainly by progressive distal weakness of the lower extremities. The mutation p.S85C in matrin-3 (MATR3) has been identified as disease-causing alteration, whereas the specific molecular mechanisms leading to the muscle disease have not been elucidated. In the present study, muscle biopsy samples from six patients and fibroblasts from four patients harboring p.S85C mutation in MATR3 were analysed. No specific changes in matrin-3 localization or expression were observed. In contrast, localization of the stress granule components G3BP1 and TIA1 was altered and enhanced protein- as well as RNA- expression of G3BP1 and TIA1 was observed in highly dystrophic tissues. Histological changes were pronounced in muscle biopsy specimen taken from distal muscles. In patient-derived primary fibroblasts, cellular response to oxidative stress was monitored using sodium arsenite treatment. The fraction of cells showing stress granule formation upon application of oxidative stress was significantly lower in patients' fibroblasts compared to healthy controls. Similar results were obtained for endoplasmatic reticulum stress using thapsigargin. Stress granule number in stress granule-positive cells with p.S85C mutation was significantly reduced, whereas stress granule size was not markedly altered. Consistently, cell viability upon arsenite treatment appeared significantly reduced in Matrin-3 myopathy derived fibroblasts. In summary, p.S85C mutation in matrin-3 affects the response to cellular stress by impairing stress granule formation and dynamics. This might contribute to cellular damage and progression of dystrophy in muscle of Matrin-3 myopathy.

3. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegenden Arbeiten zu den Phänotypen und Genotypen Distaler Myopathien belegen eindrücklich die Heterogenität dieser seltenen Erkrankungsgruppe und die Entwicklung einer Vielzahl von neuen klinischen und pathophysiologischen Aspekten in den zurückliegenden 5 bis 10 Jahren. Am Anfang stehen neue Erkenntnisse zu den Myofibrillären Myopathien (MFM), die sich in einem Teil der Fälle auch distal manifestieren können. Es konnte bei einer Gruppe von Patienten mit einer MFM, davon 4/6 Patienten mit einem distalen Phänotyp, typische myotone Phänomene bei allen sechs Patienten im EMG nachgewiesen werden, ohne dass sich klinische Hinweise für eine Myotonie ergaben. Diese myotonen Phänomene lassen sich nur bei sorgfältiger Untersuchung in mittelgradig betroffenen Muskel nachweisen. Der Zusammenhang zwischen der Entstehung der myotonen Phänomene und der Pathologie der MFM ist aktuell unklar, wahrscheinlich ist ein Zusammenhang mit den Proteinablagerungen und den Vakuolen. Als Schlussfolgerung sollte in der Praxis bei Patienten mit myotonen Phänomenen im EMG in mittelgradig betroffenen Muskeln eine MFM in Betracht gezogen werden und mit einer Muskelbiopsie gezielt nach diesen Veränderungen gesucht werden.

Auch Mutationen im ZASP-Gen führen zu einer MFM. Die Analyse von zwei Patienten mit der heterozygoten Ala147Thr-Mutation zeigte über einen sehr langen Zeitraum eine bis dato nicht dokumentierte ausschließliche Beteiligung der Fuß- und Unterschenkelmuskulatur mit geringgradig ausgeprägter Atrophie. Im MRT der Unterschenkel zeigte sich allerdings ein kompletter fettiger Umbau der gesamten Muskulatur. Klinisch waren keine anderen Muskelgruppen betroffen, subklinisch waren auch Veränderungen im M. biceps brachii nachweisbar.

Hinsichtlich der Genotypen-Phänotypen-Korrelation bei Distalen Myopathien existierten nur wenige Daten. Untersuchungen eines großen Kollektivs (30 Patienten) aus unserem Muskelzentrum in Halle ergaben bei einigen Formen eine klare Genotyp-Phänotyp Korrelation (Miyoshi vs. Dysferlin), aber nicht in jedem Fall (Miyoshi vs. Anoctamin5). Entgegen den bisherigen Annahmen über den Geno- und Phänotyp der Welander-Myopathie wurde bei den Patienten, die initial als Welander-Phänotyp eingeordnet wurden, keine TIA1-Mutation sondern eine Mutation im MatrIn3-Gen nachgewiesen. Es zeigte sich hier ein ähnlicher Phänotyp bei differentem Genotyp. Obwohl MatrIn3 ein Kern-Matrix Protein ist, wurden bereits Interaktionen zwischen TIA1 und MatrIn3 nachgewiesen. Dies könnte den ähnlichen Phänotyp erklären. Komplizierter stellt sich der Fall bei Patienten mit einem Phänotyp dar, der nicht klar eingeordnet werden kann. Hier zeigten sich einerseits seltene Genotypen (Myotilin und

FilaminC) und andererseits Genotypen, die typischerweise nicht zu einem distalen Phänotyp führen (FSHD, Zentronukleäre Myopathie). Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass nicht alle Formen mit einer klassischen klinischen Klassifikation eingeordnet werden können. Eine Klassifikation aus klinischen, histologischen, genetischen und MRT-Kriterien, wie von Udd vorgeschlagen, könnte hier hilfreich sein.

Im Verlauf konnten klinische, histologische und MRT-Daten von 16 Patienten aus 6 Familien mit der Mutation p.S85C im Matrin3-Gen aus der Region Leipzig dokumentiert werden und damit das phänotypische Spektrum deutlich erweitert werden. Im Gegensatz zur Klinik bei der ersten nordamerikanischen Familie, die schließlich auch namensgebend war (VCPDM), konnten wir differente Befunde erheben. Auch bei unseren Patienten zeigte sich eine Distale Myopathie mit prominenter Beteiligung der Fuß- und Beinmuskulatur. Allerdings zeigten 2 Patienten einen Beginn an der oberen Extremität und 6 ältere Patienten zudem eine proximale Beteiligung sowie axiale Schwäche. Weiterhin war die Stimmband- und Rachenschwäche bei unseren Patienten sehr viel seltener und geringer ausgeprägt. Als neues Phänomen wurde eine relevante respiratorische Beteiligung dokumentiert, die sich in einer reduzierten Vitalkapazität und bei zwei Patienten in der Notwendigkeit einer nächtlichen Beatmung zeigte.

Eine im Anschluss durchgeführte prospektive Untersuchung der respiratorischen Funktion bei 8 Patienten mit Matrin3-Myopathie über 12 Monate ergaben einzig beim PCO₂ signifikante Unterschiede. Alle anderen Parameter, insbesondere die Vitalkapazität und die P_{lmax} als Maß für eine respiratorische Muskelschwäche ergaben reduzierte Werte, allerdings ohne einen signifikanten Effekt im Verlauf der Studie. Da sich andere Matrin3-Mutationen auch bei der juvenilen ALS zeigen können, wurde dies auch bei unseren Patienten untersucht. Wir konnten klinisch bei unseren Patienten keine Hinweise für eine Motoneuronerkrankung nachweisen. Auch eine explizit unter dieser Frage durchgeführte standardisierte elektrophysiologische Untersuchung (EMG) von 8 Patienten aus 4 Familien mit der p.S85C-Mutation konnte keine Veränderungen als Hinweis für eine Motoneuronerkrankung zeigen. Es waren myopathische Veränderungen in allen Muskeln nachweisbar, zudem in den distalen Muskeln (die vor allem betroffen sind) auch vermehrte hochfrequente Entladungen und eine erhöhte Einstichaktivität als Hinweise für myotone Phänomene.

Neue Aspekte hinsichtlich der Genotypen und Phänotypen-Relation bei der Polyglykosan-Myopathie bei Mutationen im Glykogenin-1 konnten bei zwei Geschwistern aus einer Familie gezeigt werden. Ursächlich waren hier eine bekannte und eine neue Missens-Mutationen im Glykogenin-1. Die beiden hier beschriebenen Patienten wa-

ren interfamiliär hinsichtlich des Phänotyps und der Muskelbeteiligung im MRT different zu den bisherigen Daten in der Literatur. Der Bruder hatte einen proximalen, die Schwester einen distalen Phänotyp. Eine Kardiomyopathie war nur beim Bruder nachweisbar. Die histologischen Veränderungen waren bei beiden Geschwistern mit einer Polyglykosan-Myopathie vereinbar.

Im Rahmen einer Kooperation mit mehreren Muskelzentren, u.a. aus Finnland und den USA wurden kombinierte Mutationen aus SQSTM1 und TIA1 als Ursache für eine Distale Myopathie beschrieben. Diese seltene Erkrankungsgruppe wird als Multisystemische Proteinopathie bezeichnet und erweitert damit das Spektrum der Pathophysiologie von Distalen Myopathien. Eine entscheidende Rolle spielt hierbei die gestörte Funktion der Stressgranula, Autophagozytose und der Funktion von TDP-43, die dann möglicherweise zytotoxisch wirken. Als Folge dieser Veränderungen kann die Zelle nicht mehr adäquat auf zellulärem Stress reagieren.

Abschließend wurde die Rolle der Stressgranula und der Komponenten TIA1 und G3BP1 bei Proben von Patienten mit der p.S85C-Mutation im Matrin3 und im Wildtyp sowie Fibroblasten untersucht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Proben von Patienten mit der Matrin3-Mutation und den Kontrollen gefunden werden. Unterschiede hinsichtlich der Expression von TIA1 und G3BP1 ergaben sich nicht. Allerdings konnte in den Fibroblasten der Proben mit Matrin3-Mutationen eine reduzierte Anzahl von Stress-Granula positiven Zellen nachgewiesen werden. Nach oxidativem Stress zeigte sich auch bei den Proben mit Matrin3-Mutation eine reduzierte Antwort im Vergleich zum Wildtyp. Diese Phänomene könnten ein Erklärungsmuster für die Matrin3-Pathologie sein.

4 Literaturverzeichnis

1. Welander, L., Myopathia distalis tarda hereditaria; 249 examined cases in 72 pedigrees. *Acta Med Scand Suppl*, 1951. 265: p. 1-124.
2. Markesbery, W.R., et al., Late onset hereditary distal myopathy. *Neurology*, 1974. 24(2): p. 127-34.
3. Udd, B., et al., Tibial muscular dystrophy. Late adult-onset distal myopathy in 66 Finnish patients. *Arch Neurol*, 1993. 50(6): p. 604-8.
4. Udd, B., Molecular biology of distal muscular dystrophies--sarcomeric proteins on top. *Biochim Biophys Acta*, 2007. 1772(2): p. 145-58.
5. Udd, B., Distal myopathies--new genetic entities expand diagnostic challenge. *Neuromuscul Disord*, 2012. 22(1): p. 5-12.
6. Hanisch, F., et al., Diagnostic impact of myotonic discharges in myofibrillar myopathies. *Muscle Nerve*, 2013. 47(6): p. 845-8.
7. Selcen, D., K. Ohno, and A.G. Engel, Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain*, 2004. 127(Pt 2): p. 439-51.
8. Day, J.W., et al., Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*, 2003. 60(4): p. 657-64.
9. Machuca-Tzili, L., D. Brook, and D. Hilton-Jones, Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve*, 2005. 32(1): p. 1-18.
10. Liguori, R., et al., Electromyography in myopathy. *Neurophysiol Clin*, 1997. 27(3): p. 200-3.
11. Kimura, J., *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle*. Vol. 3rd edition. 2001: Oxford: Oxford University Press.
12. Kley, R.A., et al., Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients. *Brain*, 2007. 130(Pt 12): p. 3250-64.
13. Schroder, R. and B. Schoser, Myofibrillar myopathies: a clinical and myopathological guide. *Brain Pathol*, 2009. 19(3): p. 483-92.
14. Griggs, R., et al., Zaspopathy in a large classic late-onset distal myopathy family. *Brain*, 2007. 130(Pt 6): p. 1477-84.
15. Selcen, D. and A.G. Engel, Mutations in myotilin cause myofibrillar myopathy. *Neurology*, 2004. 62(8): p. 1363-71.
16. Selcen, D. and A.G. Engel, Mutations in ZASP define a novel form of muscular dystrophy in humans. *Ann Neurol*, 2005. 57(2): p. 269-76.
17. Feit, H., et al., Vocal cord and pharyngeal weakness with autosomal dominant

- distal myopathy: clinical description and gene localization to 5q31. *Am J Hum Genet*, 1998. 63(6): p. 1732-42.
18. Senderek, J., et al., Autosomal-dominant distal myopathy associated with a recurrent missense mutation in the gene encoding the nuclear matrix protein, matrin 3. *Am J Hum Genet*, 2009. 84(4): p. 511-8.
 19. Johnson, J.O., et al., Mutations in the Matrin 3 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci*, 2014. 17(5): p. 664-666.
 20. Muller, T.J., et al., Phenotype of matrin-3-related distal myopathy in 16 German patients. *Ann Neurol*, 2014. 76(5): p. 669-80.
 21. Hedberg Oldfors, C., et al., Early onset cardiomyopathy in females with Danon disease. *Neuromuscul Disord*, 2015. 25(6): p. 493-501.
 22. Hedberg-Oldfors, C. and A. Oldfors, Polyglucosan storage myopathies. *Mol Aspects Med*, 2015. 46: p. 85-100.
 23. Oldfors, A. and S. DiMauro, New insights in the field of muscle glycogenoses. *Curr Opin Neurol*, 2013. 26(5): p. 544-53.
 24. Tasca, G., et al., Start codon mutation of GYG1 causing late-onset polyglucosan body myopathy with nemaline rods. *J Neurol*, 2016. 263(10): p. 2133-5.
 25. Colombo, I., et al., Longitudinal follow-up and muscle MRI pattern of two siblings with polyglucosan body myopathy due to glycogenin-1 mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(7): p. 797-800.
 26. Colombo, I., et al., Adult polyglucosan body disease: clinical and histological heterogeneity of a large Italian family. *Neuromuscul Disord*, 2015. 25(5): p. 423-8.
 27. Moslemi, A.R., et al., Glycogenin-1 deficiency and inactivated priming of glycogen synthesis. *N Engl J Med*, 2010. 362(13): p. 1203-10.
 28. Malfatti, E., et al., A new muscle glycogen storage disease associated with glycogenin-1 deficiency. *Ann Neurol*, 2014. 76(6): p. 891-8.
 29. Taylor, J.P., Multisystem proteinopathy: intersecting genetics in muscle, bone, and brain degeneration. *Neurology*, 2015. 85(8): p. 658-60.
 30. Kim, H.J., et al., Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature*, 2013. 495(7442): p. 467-73.
 31. Watts, G.D., et al., Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet*, 2004. 36(4): p. 377-81.
 32. Bucelli, R.C., et al., SQSTM1 splice site mutation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *Neurology*, 2015. 85(8): p. 665-74.

33. Mackenzie, I.R., et al., TIA1 Mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia Promote Phase Separation and Alter Stress Granule Dynamics. *Neuron*, 2017. 95(4): p. 808-816 e9.
34. Hackman, P., et al., Welander distal myopathy is caused by a mutation in the RNA-binding protein TIA1. *Ann Neurol*, 2013. 73(4): p. 500-9.
35. Welander, L., Homozygous appearance of distal myopathy. *Acta Genet Stat Med*, 1957. 7(2): p. 321-5.
36. Molliex, A., et al., Phase separation by low complexity domains promotes stress granule assembly and drives pathological fibrillization. *Cell*, 2015. 163(1): p. 123-33.
37. Palmio, J., et al., Re-evaluation of the phenotype caused by the common MATR3 p.Ser85Cys mutation in a new family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016. 87(4): p. 448-50.
38. Yamashita, S., et al., Clinicopathological features of the first Asian family having vocal cord and pharyngeal weakness with distal myopathy due to a MATR3 mutation. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2015. 41(3): p. 391-8.
39. van der Laan, A.M., et al., mRNA cycles through hypoxia-induced stress granules in live *Drosophila* embryonic muscles. *Int J Dev Biol*, 2012. 56(9): p. 701-9.
40. Powers, S.K. and M.J. Jackson, Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*, 2008. 88(4): p. 1243-76.

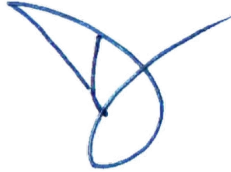
5 Thesen

1. Die Distalen Myopathien sind phänotypisch und genotypisch eine heterogene Erkrankungsgruppe.
2. Myotone Phänomene lassen sich bei vielen Patienten mit Myofibrillären Myopathien nachweisen, ohne dass klinische Hinweise für eine Myotonie vorliegen. Sie können daher in der Diagnosestellung hilfreich sein.
3. Die spät verlaufende Distale Myopathie bei ZASP-Mutation kann sich in einigen Fällen rein distal im Bereich der Füße manifestieren.
4. Die phänotypische Klassifikation berücksichtigt die im Vordergrund stehende klinische Beteiligung, den Vererbungsmodus, die Creatinkinase sowie histologische Veränderungen.
5. Bei der Analyse von Patienten mit Distaler Myopathie sind drei Konstellationen möglich: Patienten mit gesichertem bekannten Gendefekt, mit atypischen Gendefekt und ohne gesicherten Gendefekt.
6. Bei der Matrin3-Myopathie zeigt sich neben dem distalen Phänotyp auch eine Beteiligung der axiale, proximalen sowie der Atemmuskulatur mit einer relevanten Progression im Verlauf.
7. Entgegen der Daten aus der Literatur besteht bei der Matrin3-Myopathie nur eine geringe Stimmbandschwäche oder Beteiligung des ersten Motoneurons.
8. Ein interfamiliär unterschiedlicher Phänotyp aus distaler und proximaler Beteiligung kann sich bei einer bekannten und einer neuen Missens-Mutation im Glykogenin-1 präsentieren.
9. Die Multisystemische Proteinopathie mit kombinierter Mutation in TIA1 und SQSTM1 kann zu einer Distalen Myopathie mit fazialer Beteiligung führen.
10. In der Pathophysiologie der Matrin3-Myopathie spielen wahrscheinlich reduzierte Stressgranula eine entscheidende Rolle.

II Selbständigkeitserklärung mit Unterschrift

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Es fanden keine früheren Habilitationsversuche statt. Die Arbeit ist bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungskommission vorgelegt worden.

Leipzig, den 10.08.2019

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke extending to the right.

III Tabellarischer Lebenslauf

Name	Kraya
Vorname	Torsten
Geburtsdatum	25.12.1973
Geburtsort	Merseburg
Wohnort	Leipzig
Ausbildung	
1980 - 1990	Polytechnische Oberschule in Frankleben
1990 - 1992	Domgymnasium Merseburg
1992 - 1993	Grundwehrdienst
1994 - 1996	Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1996 - 2003	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
01.10.2004	Approbation als Arzt
01.12.2003 - 30.09.2004	Arzt im Praktikum in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
01.10.2004 - 18.10.2009	Arzt in Weiterbildung der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
19.10.2009 - 18.10.2010	Arzt in Weiterbildung in der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
18.10.2010 - 07.09.2011	Arzt in Weiterbildung der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2011	Promotion: Genotypen und Phänotypen distaler Myopathien
07.09.2011	Facharzt für Neurologie, Ärztekammer Sachsen-Anhalt
01.05.2014 - 31.4.2017	Oberarzt
01.01.2017 – 31.07.2019	Leitender Oberarzt
Ab 01.08.2019	Chefarzt Klinik für Neurologie, Klinikum St. Georg Leipzig

IV Danksagung

Herrn Prof. Dr. Stephan Zierz, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit anzufertigen. Als Betreuer dieser Arbeit hat er mich mit großer Hilfsbereitschaft unterstützt und war mir stets ein wichtiger Ratgeber.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Neurologie und aus dem Muskellabor.