

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. S. Zierz)

**Die axiale Myopathie -
eine nosologische Entität**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von Julia Anika Hobohm
geboren am 28.10.1980 in Mainz

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. S. Zierz
2. Prof. Dr. med. H. Reichmann (Dresden)
3. Prof. Dr. med. R. Dengler (Hanover)

Verteidigung:
17.11.2010

Kurzreferat

Das Bent Spine Syndrom, oder auch Kamptokormie genannt, ist charakterisiert durch eine verstärkte Beugung des Rumpfes in aufrechter Position, die meist im höheren Lebensalter auftritt. Das Dropped Head Syndrom beschreibt eine ähnliche Symptomatik, aber auf die Halsmuskulatur bezogen. Sowohl das Bent Spine als auch das Dropped Head sind sekundär mit einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen assoziiert. Bislang ist umstritten, ob diese Symptomatik auch Ausdruck einer axialen Myopathie im Sinne einer nosologischen Entität ist.

In der vorliegenden Arbeit werden retrospektiv acht Patienten mit isolierter oder prädominanter axialer Schwäche und ohne zu diesem Zeitpunkt feststehende nosologische Diagnose analysiert. Erkrankungen, von denen bekannt ist, dass sie mit einem Bent Spine oder Dropped Head assoziiert sind, wurden ausgeschlossen. Die Patienten entwickelten zwischen dem 39. und 75. Lebensjahr zunehmende Schwierigkeiten, den Oberkörper oder Kopf aufrecht zu halten. Die CK war bei 6 Patienten bis maximal 4-fach, bei einem Patienten bis 26-fach erhöht. Bildgebende Verfahren zeigten bei 5 von 7 Patienten paravertebrale Atrophien sowie fettige Degeneration. Elektromyographisch fanden sich paravertebral bei 7 von 8 Patienten myopathische Veränderungen. Die Untersuchung des Muskelgewebes zeigte ein buntes histologisches Bild, welches von unspezifischen Veränderungen, leichten neurogenen und myopathischen Mischbildern mit COX-negativen Fasern bis hin zu hochgradig degenerierten Veränderungen reichte.

Zusammenfassend konnten in unserem Patientenkollektiv bei 4 Patienten die Diagnose einer axialen Myopathie nach den Kriterien von Mahjneh et al. (2002) bestätigt werden. Es fanden sich keine Hinweise auf eine andere mit Bent Spine oder Dropped Head assoziierte Erkrankung. Die Ergebnisse unterstützen die These, dass eine axiale Myopathie als nosologische Entität mit prädominanter Beteiligung axialer Muskeln auftreten kann. Bei 2 Patienten konnte die für eine FSHD typischen molekulargenetischen Veränderungen nachgewiesen werden, auch wenn klinisch keine Hinweise auf eine FSHD zu finden waren. Bei 2 Patienten blieb die Assoziation mit einer anderen Erkrankung unklar.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1. Kamptokormie/Bent Spine und Dropped Head	1
1.2. Bent Spine und Dropped Head assoziiert mit Parkinson.....	3
1.3. Bent Spine und Dropped Head assoziiert mit Amyotropher Lateralsklerose	3
1.4. Bent Spine und Dropped Head assoziiert mit Myopathien	7
1.4.1. Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD).....	7
1.5. Weitere differentialdiagnostische Erkrankungen	9
1.6. Bent Spine und Dropped Head als nosologische Entität.....	11
2. Fragestellung	14
3. Patientendaten	14
4. Methode	14
4.1. Bildgebende Verfahren	15
4.2. Elektrophysiologie	16
4.3. Histologie	16
4.4. Immunhistochemie	16
4.5. Western-Blot	17
4.6. Biochemie	17
4.7. Molekulargenetik.....	17
5. Kasuistiken der Patienten mit axialer Schwäche.....	18
Kasus 1	18
Kasus 2	20
Kasus 3	23
Kasus 4	26
Kasus 5	27
Kasus 6	30
Kasus 7	32
Kasus 8	34
6. Ergebnisse	36
6.1. Anamnese und klinische Daten.....	36

6.2.	Laborchemische Untersuchung.....	37
6.3.	Bildgebende Verfahren	37
6.4.	Elektrophysiologie	38
6.5.	Muskelbiopsie	38
6.6.	Molekulargenetik.....	39
6.6.1.	Mitochondriale Deletionen.....	39
6.6.2.	FSHD	39
7.	Diskussion.....	42
7.1.	Anamnese und Klinik	43
7.2.	Laborchemische Untersuchungen.....	44
7.3.	Bildgebende Verfahren	44
7.4.	Elektrophysiologie	45
7.5.	Muskelbiopsie	46
7.6.	Molekulargenetisch gesicherte FSHD bei axialer Myopathie	48
7.7.	Mitochondriale Myopathien	49
7.8.	Dystonien	49
7.9.	Altersbedingte Veränderungen.....	50
7.10.	Dropped Head und Bent Spine im Sinne einer axialen Myopathie.....	51
8.	Zusammenfassung.....	51
9.	Literaturverzeichnis	54
10.	Thesen	63
	Danksagung	
	Tabellarischer Lebenslauf	
	Selbstständigkeitserklärung	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Primäre neurogene und myogene Vorneigung des Kopfes/Rumpfes..	3
Abbildung 2: HE-Färbung; paravertebrale Muskulatur.....	19
Abbildung 3: HE-Färbung; paravertebrale Muskulatur.....	21
Abbildung 4: COX/SDH- Färbung; paravertebrale Muskulatur	22
Abbildung 6: MRT der autochthonen Lendenwirbelsäule	28
Abbildung 7: HE-Färbung; Extremitätenmuskulatur.....	29
Abbildung 8: HE-Färbung; Extremitätenmuskulatur.....	31
Abbildung 9: HE-Färbung; paravertebrale Muskulatur.....	33
Abbildung 10: Patientin mit Bent Spine Symptomatik	34
Abbildung 11: HE-Färbung; paravertebrale Muskulatur.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erkrankungen mit assoziiertem Dropped Head oder Bent Spine	10
Tabelle 2: Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen Dropped Head und Bent Spine	12
Tabelle 3: Charakteristika der axialen Myopathie bei 6 Patienten	13
Tabelle 4: Untersuchungsprotokoll der 8 Patienten	15
Tabelle 5: Ergebnisse der Real-time-PCR.....	39
Tabelle 6: Klinische Charakteristika der 8 Patienten	40
Tabelle 7: Paraklinische Charakteristika der 8 Patienten	41
Tabelle 8: 8 Patienten mit Dropped Head und/oder Bent Spine Syndrom.....	42

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin-converting Enzyme
AFP	Alpha Fetoprotein
AK	Antikörper
AAK	Autoantikörper
ALAT	Alaninaminotransferase
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AMPD	Adenosinmonophosphatdeaminase
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATPase	Adenosintriphosphatase
AV	Atrioventrikulär
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
CA	Carbohydrat Antigen
CAG	Cytosin Guanin Adenosin
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHE	Cholinesterase
CK	Creatinkinase
COX	Cytochrom-c-Oxidase
CT	Computertomographie
C	Cervical
DNA	Deoxyribonucleic Acid
Ds	Doppelstrang
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EKG	Elektrokardiogramm
fT ₃	freies Trijodthyronin
fT ₄	freies Thyroxin

FSHD	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie
HDL	High Density Lipoprotein
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HLA	Human Leukocyte Antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohren
INEM	Isolierte Nackenextensormyopathie
kb	Kilobase
kDa	Kilodalton
KG	Kraftgrad
KM	Kontrastmittel
LDH	Laktatdehydrogenase
LGMD	Limb Girdle Muscle Dystrophie
L	lumbal
LWS	Lendenwirbelsäule
MCV	Mean Corpuscular Volume
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
mtDNA	Mitochondriale DNA
MUAP	Motor Unit Action Potential
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
NADH	Nicotinamid Adenin Dinucleotide Hydrid
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PAS	Perjodic Acid-Schiff
Pat.	Patient
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
PET	Positronenelektrotomograph
PROMM	Proximale Myotone Myopathie
pH	Pondus Hydrogenii
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
SDH	Succinat-Dehydrogenase
SE	Spinecho
Tab.	Tabelle
TG	Thyreoglobulin
Th	thorakal

TIRM	Turbo Inversion Recovery Magnitude
TPO	Thyreoideaperoxidase
TSE	Turbo Spin Echo
TSH	Tyroid Stimulating Hormone
TRAK	Thyreotropin Rezeptor Autoantikörper
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1. Kamptokormie/Bent Spine und Dropped Head

Erworbene thorakolumbale Kyphosen sind nicht selten und können mit verschiedenen Erkrankungen sowohl als klinisches Hauptsymptom bei M. Bechterew als auch als fakultative Begleitsymptomatik bei M. Parkinson, einhergehen. Auch bei älteren Menschen ist diese Symptomatik bekannt. Allerdings ist die nicht fixierte Kyphose mit thorakaler, thorakolumbaler oder lumbaler Schwäche der autochthonen Rückenmuskulatur, auch Kamptokormie oder Bent Spine genannt, wesentlich seltener und derzeit ätiologisch und pathogenetisch weitgehend ungeklärt. Sie tritt verstärkt in der aufrechten Haltung oder beim Gehen und Stehen auf und verschwindet in der liegenden Position fast vollständig (Katz et al. 1996, Askmark et al. 2001).

In der Literatur mit verschiedenen Synonymen beschrieben, wurde der am häufigsten verwendete Begriff „Kamptokormie“ 1915 von den französischen Neurologen Souques und Rosanoff-Saloff geprägt. Er setzt sich aus den griechischen Wörtern *kamptein* für „beugen“ und *kormos* für „Stamm“ zusammen und bezeichnet eine abnorme Haltung des Rumpfes mit starker Flexion der thorakolumbalen Wirbelsäule in aufrechter Haltung. Erstmals wurde dieses Krankheitsbild 1818 vom englischen Physiologen und Chirurgen Brodie beschrieben, der feststellte, dass eine abnormale Haltung des Rückens mit Schmerzen sowohl durch Veränderungen der Wirbelkörper als auch durch psychische Reaktionen verursacht werden kann (Rosen et al. 1985). Während des ersten und zweiten Weltkriegs sowie unmittelbar danach, wurde vor allem bei jungen Soldaten, die in Schützengräben kämpfen mussten, die Diagnose Kamptokormie gestellt. Ursächlich für diese stark kyphosierende Haltung ohne unmittelbare Verletzung wurde eine psychogene Störung angenommen. Sie trat plötzlich auf, hielt meist mehrere Monate an und war teilweise mit elektrotherapeutischen Maßnahmen behandelbar (Rockwood et al. 1969, Gomez et al. 1987, Miller et al. 1990, Pérez-Sales 1990, Karbowski 1999, Pearce 2005).

In den letzten 20 Jahren wurde der Begriff „Kamptokormie“ zur Beschreibung von kyphotischen Haltungen bei primären Erkrankungen wie z. B. bei M. Bechterew, bei Osteoporose oder auch bei neurogenen Erkrankungen der paravertebralen Muskulatur (z. B. Postpolio Syndrom, chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) gebraucht. Reichel und Stenner (2001) unterschieden zwischen einer primären Kamptokormie und einer sekundären Kamptokormie, wobei die primäre Kamptokormie einer Bauchwanddystonie entspricht, bei der die Rückenmuskulatur klinisch und elektromyographisch unauffällig ist. Mit sekundärer Kamptokormie bezeichnen sie die „thorakolumbalen Kyphosen“, die durch andere neurologische Erkrankungen wie z. B. bei Morbus Parkinson oder bei Amyotropher Lateralsklerose auftreten. Aufgrund der psychogenen Assoziation des Wortes Kamptokormie verwenden viele Autoren den Begriff Bent Spine Syndrom, primär erworbene Lumbalkyphose des Erwachsenen oder Kormoptosis als Synonym für Kamptokormie (Serratrice et al. 1996, Karras et al. 1996, Laroche et al. 2002).

Als eventuell ähnliche, wenn nicht sogar gleiche Entität wird in der Literatur das Dropped Head bezeichnet, welches eine charakteristische Fehlhaltung des Halses mit nach vorne gesenktem Kopf und die eingeschränkte Fähigkeit zur Streckung des Halses beinhaltet. Es tauchen zusätzlich Begriffe wie Head Ptosis, oder Head Drop auf.

Pathophysiologisch kann ein Bent Spine oder Dropped Head durch eine Schwäche der Rücken-/Halsmuskulatur oder eine verstärkte Aktivierung der Bauch-/Halsmuskulatur zustande kommen (Abb. 1).

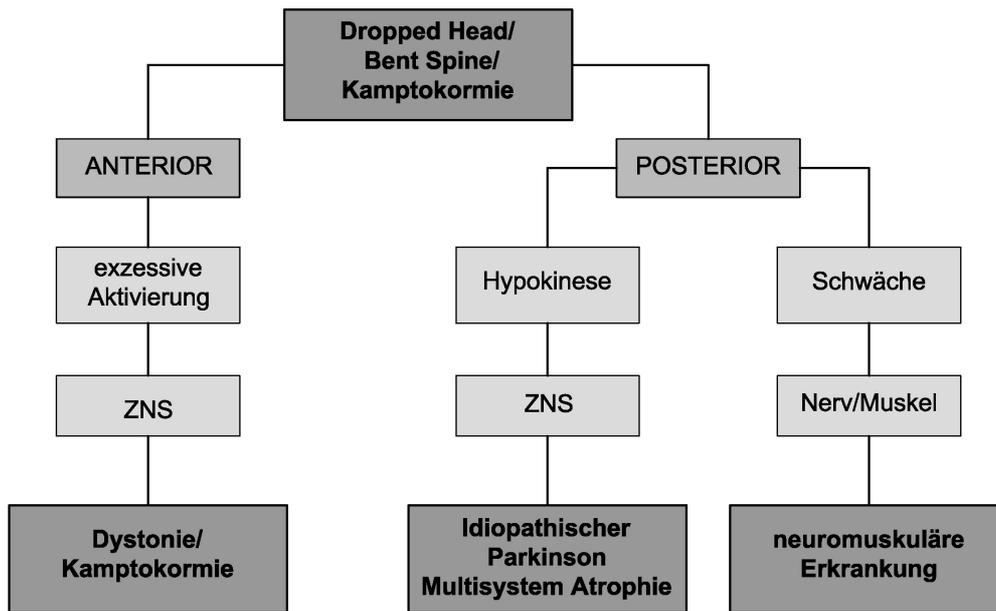


Abbildung 1: Systematik der primären neurogenen und myogenen Vorneigung des Kopfes und/oder des Rumpfes (modifiziert nach Schranz et al. 2004)

1.2. Bent Spine und Dropped Head assoziiert mit Parkinson

Ein Nachlassen des Tonus der Rückenmuskulatur und der Kopfstrecker mit dem klinischen Bild eines Bent Spine oder Dropped Head kommt auch bei zentralen Bewegungsstörungen vor. Die möglicherweise häufigste Erkrankung, die mit einem Bent Spine Syndrom einhergeht, ist der M. Parkinson (Nieves et al. 2001). Sie betrifft das extrapyramidale System und geht mit einem Untergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra und damit einem Verlust der hemmenden Wirkung cholinergener Neurone im Corpus striatum einher. Bei dieser Erkrankung im höheren Lebensalter zeigen viele Patienten neben der charakteristischen Symptomtrias (Akinese, Rigor, Tremor) eine typische Haltung mit leicht nach vorne gebeugtem Kopf und Stamm sowie gebeugten Knien (Kryzhanovskii et al 1994). Eine extreme thorakolumbale Kyphose im Sinne von Bent Spine ist jedoch seltener. Djaldetti et al. (1999) berichteten über 8 Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung und starker thorakolumbaler Flexion mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren. Auffallend war auch hier, dass die Flexion im Stehen und Gehen präsent war und im

Liegen vollständig verschwand. Keiner der Patienten zeigte eine Kopfbeteiligung im Sinne einer Flexion, wobei auch diese in der Literatur als Dropped Head bei Parkinson-Erkrankungen beschrieben wurde (Okamiya et al. 1997, Askmark et al. 2001, Friedman et al. 2001). Alle 8 Patienten konnten die Beeinträchtigung mit großer Anstrengung kurzzeitig überwinden. Die Kyphose war schmerzlos, wobei 3 der Patienten Jahre vor der Parkinson-Erkrankung und der Kamptokormie Rückenschmerzen angaben. Im EMG, das bei 5 Patienten durchgeführt wurde, waren keine myopathischen Veränderungen zu erkennen. Im MRT des Schädels fanden sich bei 5 Patienten leichte kortikale Atrophien. Im spinalen CT bzw. MRT hatten 3 Patienten eine Lumbalstenose, 5 Patienten eine spondylarthrotische Degeneration der zervikalen, thorakalen und lumbalen Wirbelsäule und bei 2 Patienten waren schon vor der Diagnose Parkinson radiologische Zeichen einer Kyphoskoliose zu erkennen. Die Therapie mit Levodopa sprach bei allen Patienten an, bei 3 von ihnen zeigte sich jedoch eine Agravierung der Kamptokormie.

Djaldetti et al. (1999) vermuteten, dass die Kamptokormie bei Parkinson eine Form der Dystonie ist, was auch das Verschwinden im Liegen erklärt. Auch Holler et al. (2003) vermuteten eine Dystonie als Ursache der Kamptokormie bei Parkinson. Friedman et al. (2001) berichteten über einen Patienten mit vorübergehender, episodischer Kamptokormie bei Parkinson als dystonische Phase.

In einer großen Studie von Shaheda et al. (2005) wurden 16 Patienten mit Bent Spine (ohne Dropped Head) beschrieben, von denen 11 Patienten unter Parkinson litten. Einige der Patienten berichteten von Mechanismen zur Überwindung des Bent Spine wie Oberschenkel zusammenpressen oder einen Fuß auf einen Stuhl stellen. Andere stellten Exazerbationen des Bent Spine bei bestimmten Aktivitäten fest. Palpable Kontraktionen der geraden Bauchmuskulatur wurden bei 4 Patienten beschrieben. Alle Patienten wurden mit Levodopa, Anticholinergika, Amantadin, Dopaminagonisten oder Muskelrelaxantien behandelt, was keinen sichtlichen Effekt auf die Kamptokormie hatte. Die Patienten mit Bauchwandsymptomatik bekamen Botox-Injektionen, welche die Symptomatik teilweise linderten. Ein Patient erhielt eine bilaterale Elektrostimulation des Ncl. Subthalamicus ohne Effekt auf die Kamptokormie. Es konnten keine klinischen oder radiologischen Merkmale gefunden werden, die die Parkinson-Patienten mit Kamptokormie von denen ohne

Kamptokormie unterschieden. Im MRT der thorakolumbalen Wirbelsäule zeigten die meisten Patienten degenerative spondylotische oder postoperative Veränderungen. 5 Patienten hatten, bevor die Symptome begannen, eine Verletzung oder Operation im Rückenbereich. Auch hier wurde eine Form der Dystonie angenommen, die peripher induziert wurde.

Neben der Annahme, dass es sich bei der Kamptokormie um das Ende eines Spektrums von Symptomen handelt, wurde die Hypothese aufgestellt, dass die gebeugte Haltung eine Aktions-Dystonie sein könnte, welche im Stehen und Laufen exazerbiert und auf Läsionen im Bereich des Striatum zurückzuführen ist (Shaheda et al. 2005).

In Zusammenhang mit Parkinson-Erkrankungen gibt es auch Berichte über eine starke isolierte Beugung des Kopfes im Sinne eines Dropped Head (Okamiya et al. 1997, Askmark et al. 2001). Das Dropped Head bei Parkinson, welches von Quinn (1989) als disproportionierter Antecollis beschrieben wurde, scheint seiner Meinung nach ein charakteristisches Symptom einer Multisystematrophie zu sein. Yoshiyama et al. (1999) beschrieben 7 Patienten mit Dropped Head von denen 3 Patienten an einem M. Parkinson und 4 Patienten an einer Multisystematrophie litten. Die Kraft in den Nackenmuskeln war fast normal. Beim Versuch den Kopf selbstständig oder passiv aufzurichten, konnten im oberflächlichen EMG Kontraktionen des M. Sternocleidomastoideus abgeleitet werden, auch wenn im Normalzustand keine verstärkte Aktivität zu beobachten war. Die CK war bei allen Patienten im Normbereich. Acetylcholinrezeptor-AK wurden nur in einem Fall bestimmt und waren nicht pathologisch. Bei 5 Patienten wurde ein EMG durchgeführt, wobei sich keine pathologischen Befunde fanden. Antiparkinson-Medikamente verbesserten bei 5 Patienten das Symptom des Dropped Head, bei einem zeigte sich keine Änderung der Symptomatik. Bei einem Patienten trat sogar eine Verschlechterung der Dropped Head-Symptomatik auf.

Askmark et al. (2001) fanden bei 7 von 459 Patienten mit Parkinson eine Dropped Head Symptomatik. Sie zeigten Symptome, die für eine MSA mit autonomen Dysfunktionen und schlechtem Ansprechen auf Levodopa sprachen. Alle Patienten hatten eine Schwäche der Nackenextensormuskeln sowie elektromyographische

Anzeichen für eine Myopathie im M. Splenius, M. scalenus, M. semispinalis, M. trapezius. Bei 5 Patienten, die eine Muskelbiopsie erhielten, zeigten sich myopathische Veränderungen in den Nackenextensoren. Die Wahrscheinlichkeit bei einer Parkinson-Erkrankung unter einem Dropped Head zu leiden, betrug nach Askmark et al. (2001) 1,5% (7 von 459 Patienten).

Umapathi et al. (2002) publizierten den Fall eines Patienten mit Dropped Head und klinischen Hinweisen auf eine Multisystematrophie, der in der Biopsie myopathische und neurogene Veränderungen in den paravertebralen Muskeln zeigte. Okamija et al. (1997) beschrieben einen Patienten mit vaskulär bedingtem Parkinsonismus und Nackenextensorschwäche mit myopathischen Veränderungen der Nackenextensoren.

1.3. Bent Spine und Dropped Head assoziiert mit Amyotropher Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), eine progressiv verlaufende, degenerative Erkrankung des ersten und zweiten Motorneurons, geht initial mit Symptomen an den Extremitäten und bulbären Muskeln einher (Gourie-Devi et al. 2003). Bei 2% der Patienten stellt eine Nackenmuskel- und Stammmuskelschwäche das erste Symptom der ALS da (Wolfe et al. 1994). Eine Schwäche der Nackenflexoren ist relativ häufig zu beobachten, während eine Schwäche der Nackenextensoren bei ALS seltener ist (Katz et al. 1996, Petiot et al. 1997, Gourie-Devi et al. 2003).

Kücken et al. (2005) berichteten von 15 Patienten mit Bent Spine und/oder Dropped Head, von denen ein Patient eine ALS entwickelte. In einer Serie von 790 Patienten, von denen 12 ein Dropped Head aufwiesen, wurde ein Patient mit ALS diagnostiziert (Katz et al. 1996). Bei 683 Patienten mit der Diagnose ALS wurde bei 9 Patienten, also bei 1,3%, ein Dropped Head als Symptom gefunden. Die Patienten waren nicht in der Lage, ihr Kinn von der Brust zu heben, wodurch sie starke Schwierigkeiten hatten, geradeaus zu schauen. Zur Überwindung der Schwäche klemmten sie die Hand unter ihr Kinn. Die Nackenextensorschwäche war nie das führende Symptom bei der ALS. Der Beginn der Dropped Head Symptomatik nach Krankheitsauftritt lag

zwischen 3 Monaten und 8 Jahren, im Mittel bei 28 Monaten. 5 Patienten hatten zusätzlich eine leichte Schwäche der Nackenflexoren. Die Autoren nahmen an, dass eine stärkere Beteiligung der Vorderhornzellen, welche die paraspinale Muskulatur innervieren, für das Dropped Head und Bent Spine bei ALS verantwortlich sind (Gourie-Devi et al. 2003).

1.4. Bent Spine und Dropped Head assoziiert mit Myopathien

Myopathien sind nicht selten Ursache einer kyphotischen Haltung im Lumbalbereich. Hund et al. (1995) berichteten von einem Patienten, der innerhalb von einigen Monaten eine paravertebrale Schwäche entwickelte. Später kam eine Beinschwäche hinzu. Die CK war erhöht, im EMG fand sich ein myopathisches Muster. Die paravertebrale Biopsie zeigte die typischen morphologischen Zeichen einer Einschlusskörpermyositis.

Auch die Nemaline Myopathie (adult onset nemaline myopathie) wurde in der Literatur als häufig mit Dropped Head assoziiert beschrieben (Lomen-Hoerth et al. 1999, Maruyama et al. 1990). Des Weiteren wurde von mitochondrialen Myopathien (Finisterer 2004), Saure-Maltase-Mangel (adult acid maltase deficiency) und Carnitin-Mangel Myopathien (Mahjneh et al. 2002) berichtet, bei denen ein Dropped Head oder Bent Spine beobachtet wurde (Tab.1).

Riggs et al. (1994) publizierten den Fall eines jungen Patienten mit Dropped Head und Bent Spine bei einer kongenitalen Myopathie. In einer weiteren Kasuistik beschrieben Serratrice et al. (1996) in der paraspinalen Muskelbiopsie eines Patienten mit Bent Spine eine Typ-1-Faser-Prädominanz und Fingerprint-Morphologie, was auf eine spät manifeste kongenitale Myopathie hinweisend sein könnte.

1.4.1. Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)

Bis dato erwähnt Lange et al. (1986) tabellarisch einen Patienten aus einer Gruppe von 12 Patienten mit dem Floppy Head Syndrom, der an einer FSHD erkrankt zu

sein schien. Allerdings wurde eine molekulargenetische Diagnosesicherung nicht explizit beschrieben. Darüber hinaus wurde bislang von einem Fall einer 59-jährigen Patientin mit einer innerhalb von 4 Jahren progredienten, schmerzlosen Schwäche des Rumpfes mit molekulargenetisch gesicherter FSHD berichtet (Umapathi et al. 2002). Die Familienanamnese war positiv für FSHD, wobei kein Familienmitglied ein Bent Spine zeigte.

Die Fazioskapulohumerale Dystrophie (FSHD) ist nach der Muskeldystrophie Typ Duchenne und der myotonen Dystrophie (Curschmann Steinert) die häufigste Form der familiären Muskeldystrophie (Kissel et al. 1999, Lunt et al. 1991, Tawil et al. 1998). Die Prävalenz der Erkrankung wird auf 1:20 000 geschätzt (Lunt et al. 1991).

Die klinische Symptomkonstellation wurde erstmals von Landouzy und Dejerine (1884) beschrieben. Die klinischen Kriterien zur Diagnostik bei FSHD wurden später in Anlehnung an die Erstbeschreiber neu formuliert (Padberg et al. 1997): Erstmanifestation im Bereich der Gesichts- oder Schultergürtelmuskulatur mit Aussparung der Extraokulär-, Pharyngeal-, und Zungenmuskulatur sowie des Herzmuskels. Eine faziale Schwäche besteht bei 50% der betroffenen Familienmitglieder (van der Kooi et al. 2000). Das klinische Spektrum einer FSHD ist breit gefächert und reicht von nahezu asymptomatischen Patienten mit minimalen klinischen Zeichen bis hin zu Rollstuhlpflichtigkeit aufgrund von Paresen (Tawil et al. 2006). Eine axiale Beteiligung zählt bislang nicht zu dem klassischen Phänotyp der FSHD.

Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt. Der zugrunde liegende Defekt geht in 95% mit einer Deletion auf dem Chromosom 4q35 einher (Upadhyaya et al. 1997). 10-30% aller de Novo FSHD Erkrankungen entstehen aufgrund von Neumutationen. Es wurde bis heute noch kein spezifisches FSHD-Gen identifiziert bzw. ein zugrunde liegender Pathomechanismus gefunden (Thomas et al. 2006).

1.5. Weitere differentialdiagnostische Erkrankungen

Weitere mit Dropped Head oder Bent Spine assoziierte Erkrankungen im Sinne neurogener, muskulärer oder extrapyramidaler Störungen sowie Wirbelsäulenerkrankungen, endokrine und psychiatrische Erkrankungen sind in Betracht zu ziehen. Insbesondere im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen wie z. B. Myasthenia gravis, entzündliche Myopathien, degenerative, metabolische und Strukturmyopathien oder auch primäre neurogene Erkrankungen wie z.B chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathien treten Dropped Head oder Bent Spine auf (Finisterer 2004, Baquis et al. 1997, Biran et al.1999, Luque et al. 1994, Hund et al.1995, Katz et al. 1996).

In Tabelle 1 sind die in den letzten 20 Jahren publizierten Erkrankungen, welche einem Dropped Head und Bent Spine zugrunde liegen können, aufgeführt. Umso schwieriger erscheint die Frage, ob die axiale Myopathie als eigene Entität existiert.

Tabelle 1: Erkrankungen mit assoziiertem Dropped Head oder Bent Spine

<i>Neurogen</i>	Postpolio Syndrom Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie Amyotrophe Lateralsklerose Spinale Muskelatrophie Benigne fokale Amyotrophie der Paravertebralmuskulatur	Gourie-Devi et al. (2003) Hoffman et al. (1994) Gouri-Devi et al. (2003) Serratrice et al. (1996) Mahjneh et al. (2002)
<i>Neuromuskulär</i>	Myasthenia gravis	Rodolico (2004)
<i>Muskulär</i>		
Dystrophien	Gliedergürtel Dystrophie Mutation im LMNA-Gen Fazioskapulohumerale Dystrophie Skapuloperoneal Muskel Dystrophie Distale Myopathie (Welander) Myotonische Muskeldystrophie Kongenitale Muskeldystrophie Muskeldystrophie Becker	D' Amico et al. (2005) Umapathi et al. (2002) Mahjneh et al. (2002)
Metabolische Myopathie	Saure-Maltase-Mangel Carnitin-Mangel-Defekt Mitochondriale Myopathie	Mahjneh et al. (2002) Vandyke et al. (1975) Finsterer et al. (2004)
Entzündliche Myopathie	Fokale Myositis Einschlusskörpermyositis Polymyositis/Dermatomyositis	Biran et al. (1999) Hund et al. (1995) Umapathi et al. (2002)
Weitere Myopathien	Multi-Minicores Myopathie Mutation im SEPN1 Gen Akute hypokaliämische Myopathie Nemaline Myopathie Proximal myotone Myopathie (PROMM)	D'Amico et al. (2005) Bleck et al. (1993) Lomen-Hoerth et al. (1999) Kücken et al. (2005)
<i>Extrapyramidale Erkrankungen</i>		
Dystonien	Idiopathischer Parkinson Autosomaler rezessiver juveniler Parkinson Multisystem Atrophie Postencephalitischer Parkinson Viljuisk Encephalomyelitis Primäre Dystonien: Zervikale Dystonien, Abdominale Dystonien Sekundäre Dystonien assoziiert mit Parkinson Sekundäre Dystonie assoziiert mit strukturellen zentrale Läsionen	Djaldetti et al. (1999) Inzelberg et al. (2003) Quinn (1989) Martin et al. (1965) Goldfarb et al. (1992) Astudillo et al. (2003) Reichel et al. (2001) Shaheda et al. (2005) Rosen et al. (1985)
<i>Wirbelsäulen-Erkrankungen</i>	Osteoporose Wirbelfraktur Ankylosierende Spondylitis Zervikal spondylotische Myelopathie Diskusherniation	Ehrenstein et al. (1996) Mahjneh et al. (2002) Scola et al. (2003) Kawaguchi et al. (2004) Duman et al. (2008)
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Cushing Syndrom Hypothyreose Hyperparathyreoidismus	Rose et al. (1999) Askmark et al. (2000) Lomen-Hoerth et al. (1999)
<i>Psychiatrische Erkrankung</i>	Konversionsneurose Depression/ Manie	Pérez-Sales et al. (1990) Gomez et al. (1987)
<i>Weitere Erkrankungen</i>	Valproat Intoxikation Paraneoplastisch Syringomyelie Guillain-Barré Syndrom Tourette Syndrom M. Basedow Zerebraler Insult Vertebrale Infektionen Intradurale Hämatome Spinalkanal Stenosen Amyloidose Alzheimer-Demenz	Kiuru et al. (1987) Zwecker et al. (1998) Nalini et al. (2005) Swash et al. (1998) Azher et al. (2005) Shaheda et al. (2005) Nieves et al. (2001) Rosen et al. (1985) Rosen et al. (1985) Rosen et al. (1985) Friedman et al. (2007) Brucki et al. (2008)

1.6. Bent Spine und Dropped Head als nosologische Entität

Es ist umstritten, ob es neben den bisher beschriebenen, mit Bent Spine und Dropped Head assoziierten Erkrankungen auch eine eigenständige axiale Myopathie als nosologische Entität gibt.

Umapathi et al. (2002) vertraten wie viele andere die Meinung, dass sowohl das Dropped Head als auch das Bent Spine Ausdruck verschiedener Erkrankungen sind und nicht in Zusammenhang mit einer eigenständigen axialen Myopathie stehen. In einem Review der Literatur (Umapathi et al. 2002) von 1992 bis 1996 wurden 15 Kasuistiken mit Dropped Head Syndrom und 69 Kasuistiken mit Bent Spine Syndrom zusammengetragen. Das mittlere Manifestationsalter für Dropped Head lag bei 73 Jahren. Alle 15 Patienten hatten neben Paresen der Nackenextensoren Paresen weiterer axialer und proximaler Muskeln. Die CK war bei 2 Patienten erhöht. Im MRT der Nackenextensoren, welches bei 4 Patienten durchgeführt wurde, war bei allen Patienten eine ödematöse Veränderung zu erkennen. Das paravertebrale EMG zeigte bei 10 von 13 Patienten myopathische Veränderungen, bei 2 Patienten war das EMG unspezifisch verändert und ein Patient wies einen Normalbefund auf. Das EMG der Extremitäten zeigte bei 3 von 11 Patienten myopathische Veränderungen, bei 8 Patienten war es regelrecht. Die histologische Untersuchung der paravertebralen Muskelbiopsien von 9 Patienten ergab bei 6 Patienten unspezifisch myopathische Veränderungen, bei einem Patienten zeigten sich myopathisch und neurogen veränderte Bereiche, bei einem Patient fand sich ein neurogenes Bild und bei einem weiteren Patienten ein degenerativ nekrotischer Umbau. In der Histologie der Extremitätenmuskeln zeigte sich bei 5 von 12 Patienten ein unspezifisch myopathisches Muster, bei 2 Patienten ein neurogenes Bild. Bei den übrigen 5 Patienten war die Histologie der Extremitäten unauffällig. Von den 69 Patienten, die ein Bent Spine hatten, entwickelten 58 Patienten die kyphotische Haltung nach dem 60. Lebensjahr. Die Schwäche war hauptsächlich auf die paravertebrale Muskulatur beschränkt. Die Familienanamnese war bei 23% positiv. Eine erhöhte CK fand sich bei 6 von 46 Patienten. Im MRT zeigten sich paravertebral vorwiegend Atrophien. Das paravertebral abgeleitete EMG war bei 18 von 46 Patienten myopathisch, bei 9 Patienten neurogen, bei einem Patienten myopathisch und neurogen, bei 2 weiteren Patienten normal und bei 16 Patienten nicht zu interpretieren. Bei 12 Patienten

wurde zusätzlich ein EMG an den Extremitäten abgeleitet. 7 Patienten hatten ein myopathisches EMG, bei 5 Patienten zeigte sich ein Normalbefund. Histologisch waren sowohl paravertebral als auch peripher myopathische, neurogene und unspezifische Veränderungen zu finden.

Umapathi et al. (2002) schlussfolgerten, dass das Dropped Head und Bent Spine nicht im Zusammenhang stehen. Nur selten fanden sie beide Symptome zusammen (z. B. bei extrapyramidalen Erkrankungen). Sowohl das Dropped Head als auch das Bent Spine werden durch diverse Gruppen von neuromuskulären Erkrankungen verursacht, die verschiedene Teile der paravertebralen Muskulatur betreffen wie z. B. die Amyotrophe Lateralsklerose, Polymyositis, Myasthenia gravis oder M. Parkinson. In Tabelle 2 sind Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen Dropped Head und Bent Spine aufgeführt

Tabelle 2: Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen Dropped Head und Bent Spine

	Ähnlichkeiten	Unterschiede
Klinik	Fortgeschrittenes Alter	Dropped Head eher subakut
Ursächliche Erkrankungen	gleiche neuromuskuläre und extrapyramidale Erkrankungen	Bent Spine ist häufiger mit myopathischen als mit neurogenen Veränderungen verbunden
Paravertebrale Muskelpathologie	myopathische und neurogene Befunde	
Prognose	Verbesserung und Verschlechterung mit Levodopa bei Parkinson-Patienten mit Bent Spine und Dropped Head	Bent Spine scheint progressiver zu sein (es liegt kein Bericht über spontane Besserung vor)

nach Umapathi et al. (2002)

Dem gegenüber wird die Meinung vertreten, dass das Dropped Head Syndrom und das Bent Spine Syndrom unterschiedliche Manifestationen einer Entität im Sinne einer spät manifesten, primären, bis jetzt unklassifizierten, axialen Myopathie sind (Oerlemans et al. 1998, Mahjneh et al. 2002).

Mahjneh et al. (2002) publizierten 6 Kasuistiken von Patienten zwischen 49 und 72 Jahren mit isolierter oder prädominanter axialer Muskelbeteiligung. Sie nahmen an, dass es neben neurologischen und degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen eine eigenständige axiale Myopathie als Ursache für das Dropped Head und Bent Spine

gibt. Die axiale Myopathie geht mit einer gebeugten Haltung, normal bis leicht erhöhter CK und einem myopathischen Muster im EMG und in der Muskelbiopsie einher. Das Manifestationsalter vom Dropped Head und Bent Spine Syndrom lag bei den 4 männlichen und 2 weiblichen Patienten zwischen dem 35. und 62. Lebensjahr. Im Rahmen der neurologischen Untersuchung waren bei den Patienten thorakale Kyphosen mit Dropped Head und leichten Paresen des M. trapezius und der paravertebralen Muskulatur zu erkennen. 5 Patienten berichteten von einer positiven Familienanamnese. Im MRT zeigte sich bei allen Patienten eine fettige Degeneration der autochthonen Rückenmuskulatur sowie der Mm. intercostales und des M. trapezius. Die Muskeln der oberen und unteren Extremitäten waren im Gegensatz dazu unauffällig. Bei der Hälfte der Patienten war die CK 2- bis 5-fach erhöht. Die Azetylcholinrezeptor-AK sowie die Schilddrüsenparameter waren bei allen Patienten im Normalbereich.

Mahjneh et al. (2002) schlussfolgerten, dass es sich bei der axialen Myopathie um eine nosologische Entität als langsam progrediente Erkrankung des höheren Lebensalters mit nahezu selektiver Beteiligung der paravertebralen Muskulatur und Nackenextensormuskulatur im EMG, in der histologischen Untersuchung und im MRT handelt. In Tabelle 3 sind die Charakteristika der axialen Myopathie nach Mahjneh et al. (2002) dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der axialen Myopathie bei 6 Patienten

- Frauen häufiger betroffen
- Manifestation zwischen 4. und 6. Lebensdekade
- Erste Symptome: Schwierigkeiten Kopf/Oberkörper aufrecht zu halten
- Muskelschwäche: paravertebral
- Dropped Head/Bent Spine weniger prominent im Liegen
- MRT: Fettiger Muskelersatz nur paravertebral
- CK: normal bis erhöht
- EMG: myopathisches Muster ausschließlich paravertebral
- Muskelbiopsie: gleicht primären Muskelerkrankungen
- Normaler Acetylcholinantikörpertest und Schilddrüsenfunktion
- Röntgen/MRT: keine Osteoporose, keine Spinalkanalstenose
- DNA-Analyse: Ausschluss einer FSH-Mutation auf Chromosom 4

nach Mahjneh et al. (2002)

2. Fragestellung

Aufgrund der kontroversen Meinungen in der Literatur und der häufig diagnostisch nicht geklärten Fälle mit Bent Spine oder Dropped Head stellt sich die Frage, ob die beiden Symptome tatsächlich Ausdruck einer eigenständigen axialen Myopathie sein können.

3. Patientendaten

In die retrospektive Analyse wurden 8 Patienten, im mittleren Alter von 63 Jahren, mit axialer Schwäche eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden alle Patienten bei denen klinisch, elektrophysiologisch, histopathologisch oder molekulargenetisch eine andere Erkrankung als Ursache der axialen Schwäche diagnostiziert werden konnte. Alle Patienten zeigten eine ausgeprägte Schwäche der axialen Muskeln, wobei die Beteiligung anderer Muskelgruppen variabel ausgeprägt war.

Die detaillierten klinischen Angaben sind in Tabelle 6 bis 8 aufgeführt.

4. Methode

Neben den klinisch neurologischen Untersuchungen wurden laborchemische Parameter, EMG's, Muskelbiopsien mit immunhistochemischen sowie biochemischen Untersuchungen, Western-Blot-Analysen und molekulargenetische Untersuchungen ausgewertet (Tab. 4).

Tabelle 4: Untersuchungsprotokoll der 8 Patienten

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Muskelevaluation	+	+	+	+	+	+	+	+
CK	+	+	+	+	+	+	+	+
AchR-AK	+	+		+	+			
Schilddrüsenparameter	+	+	+	+	+		+	+
EMG paravertebral	+	+	+	+	+	+	+	+
EMG Extremitäten	+	+	+	+	+	+	+	+
Röntgen		+	+	+	+		+	
MRT paravertebral	+	+	+	+	+		+	+
Biopsie paravertebral	+	+	+	+			+	+
Biopsie Extremitäten		+			+	+		+
Immunhistochemie	+	+		+		+		+
Western-Blot - Dystrophin - Caveolin - Calpain-3 - Dysferlin	+	+		+	+	+		+
Molekulargenetik - FSHD	+	+		+	+		+	+
Analyse der mtDNA	+	+	+	+	+	+	+	+

+ Untersuchung durchgeführt

4.1. Bildgebende Verfahren

Die Analyse der paravertebralen MRT wurde von derselben Radiologin durchgeführt. Die transversale Aufnahmeebene (Segmenthöhe) war abhängig vom Beschwerdebild der Patienten. Die Schichtdicke lag bei den thorakalen und lumbalen Aufnahmen bei 8-10 mm (SL), bei den zervikalen Bildern bei 3 mm. Alle Patienten bekamen eine T1-SE gewichtete Sequenz vor und nach Kontrastmittelgabe sowie eine T2-TIRM/ T2-TSE Sequenz.

4.2. Elektrophysiologie

Die elektromyographische Untersuchung erfolgte nach standardisierter Technik sowohl paravertebral als auch an den Extremitätenmuskeln.

4.3. Histologie

Alle Patienten bekamen in Lokalanästhesie eine Muskelbiopsie. 6 Patienten wurden paravertebral, 4 Patienten im Bereich der Extremitäten und 2 Patienten sowohl paravertebral als auch an einem proximalen Extremitätenmuskel biopsiert.

Die histologische Untersuchung des Muskelgewebes erfolgte nach den Standardfärbungen Hematoxylin-Eosin, myofibrilläre ATPase nach alkalischer (pH 9,4) und saurer (pH 4,6/4,2) Präinkubation, NADH Reduktase, SDH, COX/SDH, saure Phosphatase, PAS, Sudanschwarz, modifiziertes Trichrom nach Gomori, AMPD und Kongorot.

4.4. Immunhistochemie

Es wurden ergänzend Inkubationen mit verschiedenen Antikörpern gegen Dystrophin (Dys 1/Stabdomäne, Dys 2/Carboxyterminus, Dys 3/Amino-Terminus) sowie gegen Utrophin, Spectrin, Emerin, α -Sarkoglykan (Adhalin), β -Sarkoglykan, γ -Sarkoglykan, δ -Sarkoglykan, β -Dystroglykan, Merosin, Lamin A/C und Myotillin (jeweils mit positiver und negativer Kontrolle) durchgeführt. Diese führten zum weitestgehenden Ausschluss einer Dystrophinopathie (x-chromosomale Muskeldystrophie Typ Becker und Duchenne), einer Emerinopathie (Muskeldystrophie Emery-Dreifuss), einer muskulären Laminopathie (Muskeldystrophie Hauptmann-Thannhauser und LGMD1B), verschiedene Sarkoglykanopathien (LGMD1C und LGMD2C-F), Gliedergürteldystrophien mit FRKP-Mangel (LGMD2I), einer kongenitalen Muskeldystrophie mit totalem Merosinmangel (MDC1A) und verschiedener anderer kongenitaler Muskeldystrophien (Typen MDC1C, Fukuyama, Santavuori), wobei bestimmte, derzeit immunhistologisch nicht zu differenzierende Formen autosomal-

dominanter erblicher Gliedergürteldystrophien weiterhin nicht ausgeschlossen werden können.

Aufgrund der binde- und fettgewebigen Veränderungen in der paravertebralen Muskelbiopsie war bei 2 Patienten (3 und 7) eine immunhistochemische Untersuchung nicht möglich.

4.5. Western-Blot

Nach der Standard Analyse wurden Länge und Intensität der Proteine (Stab-Domäne/420 kDa), Caveolin-3 (18 kDa), Calpain-3 (94, 60 und 30 kDa), Dystrophin und Dysferilin (230 kDa) untersucht. Die Ergebnisse der Western-Blot-Analyse sollten eine x-chromosomal-rezessiv vererbte Dystrophinopathie, einen autosomal vererbten Caveolinmangel (LGMD 2C) oder eine autosomal-rezessive vererbte Muskeldystrophie im Sinne eines Calpain-3 Mangels (LGMD 2A) oder eines Dysferilin-Mangels (LGMD 2C) weitestgehend ausschließen.

4.6. Biochemie

Die mitochondriale Enzymaktivität wurde gemessen (COX, SDH) sowie die Saure-Maltase bestimmt. Bei einem Patienten wurde aufgrund vermehrter COX-negativer Fasern bei der histologischen Routinediagnostik, die Zahl der COX-negativen Muskelfasern quantifiziert, um einer vorliegenden mitochondrialen Myopathie nachzugehen.

4.7. Molekulargenetik

Der Nachweis einer Deletion auf dem Chromosom 4q35, der für eine FSHD charakteristisch ist, wurde durch eine Southern Blot Analyse mittels der Sonde p13E-11 und Spaltung mit EcoRI, EcoRI+BlnI und BglII+BlnI durchgeführt.

Bei 2 Patienten (3 und 6) war die molekulargenetische Untersuchung wegen technischer Schwierigkeiten nicht möglich.

Aufgrund möglicher Hinweise auf eine mitochondrialen Deletion wurden mittels Real-Time-PCR Deletionen auf der mitochondrialen DNA bestimmt und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse der deskriptive Statistik wurden, bei nicht ausreichender Normalverteilung der Daten, als Mittelwert \pm Standardabweichung, Signifikanztest mittels zweiseitigen U-Tests nach Mann-Whitney mit $\alpha=0,05$ und damit innerhalb des 95 %-Konfidenzintervall berechnet, durchgeführt.

5. Kasuistiken der Patienten mit axialer Schwäche

Kasus 1

Eine 63-jährige Frau stellte sich aufgrund einer seit zwei Monaten bestehenden Schwäche beim Aufrichten des Kopfes mit geringgradiger Symptomatik am Morgen und Zunahme im Tagesverlauf vor. Eigenanamnestisch war eine Thyreoidektomie und Substitution mit L-Thyroxin bekannt.

Bei der neurologischen Untersuchung zeigte sich eine Schwäche der Kopfstreckung (KG 4-/5) sowie der Kopfbeugung (KG 4+/5). Es fiel eine ausgeprägte Atrophie der paravertebralen Muskulatur im Halswirbelsäulenbereich auf. Das Aufrichten aus dem Liegen war jedoch ohne Hilfe der Arme möglich. Im Gehen fiel ein gebeugter Oberkörper und Kopf auf. Der allgemeine körperliche Befund war unauffällig.

Laborchemisch zeigte sich eine 2,5-fach erhöhte CK. Das TSH lag im Normbereich. Der Tensilon-Test führte zu keiner Besserung der Kopfstreckung. Es ließen sich keine Azetylcholin-AK oder MuSK-AK nachweisen. Elektrophysiologisch fand sich kein Dekrement in der 3-Hz-Serienreizung.

Im MRT stellte sich die paravertebrale Muskulatur insgesamt fettig durchsetzt dar. Im Bereich L3 und L4 zeigte sich in der T2 TIRM-Wichtung eine flächige Hyperintensität, in der T1-Sequenz eine Hypointensität, jedoch mit deutlicher Kontrastmittel-

aufnahme. Die an dieses Gebiet angrenzende Muskulatur war atrophiert. Auf Höhe der Darmbeinkämme war insbesondere rechtsseitig keine Muskulatur mehr nachweisbar. Insgesamt stellte sich die autochthone Rückenmuskulatur hochgradig atrophisch dar.

Elektromyographisch zeigten sich paravertebral (L1) hauptsächlich eine vorzeitige Rekrutierung sowie geringe Fibrillationen und Faszikulationen, jedoch keine weitere Spontanaktivität. Im EMG des M. biceps brachii rechts war keine pathologische Spontanaktivität vorhanden.

Im Vordergrund des myohistologischen Untersuchungsbefundes der paravertebralen Muskulatur stand ein mäßiggradig ausgeprägtes Mischbild mit myopathischen und neurogenen Veränderungen (Abb. 2).

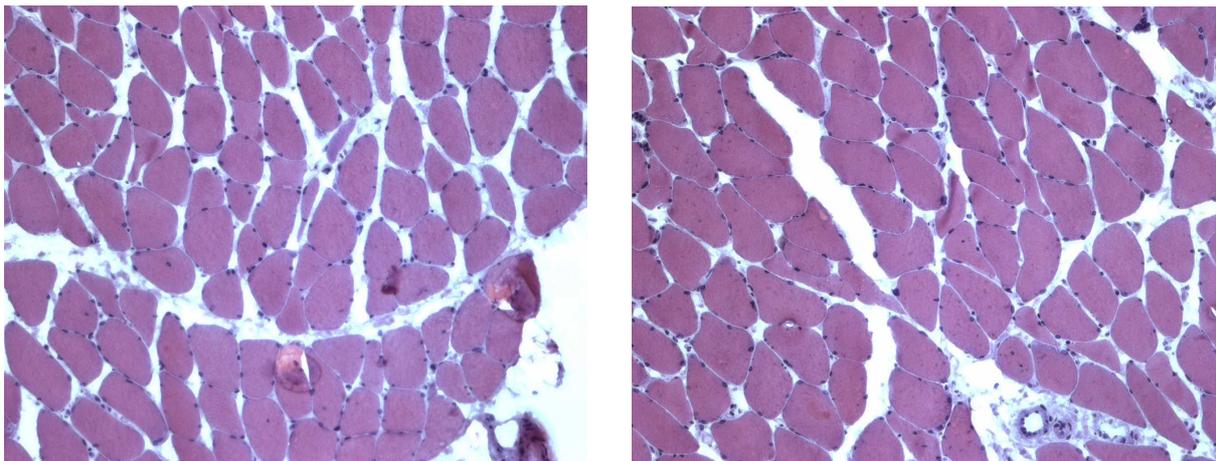


Abbildung 2: HE-Färbung; pathologisches Faserkaliberspektrum, geringgradige Vermehrung zentraler Kerne, einzelne anguläre teilatrophische Fasern, einige Haufen pyknotischer Kerne (paravertebrale Muskulatur)

Immunhistochemisch stellten sich die angesetzten AK regelrecht dar. Die biochemische Untersuchung der mitochondrialen Enzymaktivität im Muskel ergab normale Aktivitäten von Komplex I, II, II+III und COX. Die Citratsynthase war unauffällig. Es zeigte sich kein Hinweis auf einen Saure-Maltase-Mangel. Die Untersuchungen im Western-Blot gaben keinen Aufschluss. Molekular-genetisch konnte eine FSHD ausgeschlossen werden.

Kasus 2

Ein 57 Jahre alter Mann stellte sich mit einer Schwäche im Rücken vor. Im Alter von 53 Jahren habe er zunehmend Probleme bekommen, den „Rücken gerade zu halten“. Es kam zu einer langsam progredienten schmerzlosen Kyphosierung der BWS im Tagesverlauf und unter Belastung, sodass ein Aufrichten des Oberkörpers unmöglich wurde. Des Weiteren bemerkte der Patient ein segmentales Schwitzen im Bereich des Schultergürtels. Im Verlauf wurde über eine Bewegungsunruhe im Halsbereich mit unwillkürlicher Kopfdrehung nach links, unwillkürlichen Bewegungen in beiden Armen und im Gesichtsbereich sowie Einziehungen im Bauchbereich berichtet. Der Patient hatte seit Beginn der Symptomatik 24 kg abgenommen.

Klinisch-neurologisch zeigte sich ein Exophthalmus beidseits. Paravertebral waren deutliche Paresen nachweisbar, sichere Atrophien jedoch nicht zu erkennen. Der weitere Untersuchungsbefund und der allgemein-klinische Status waren unauffällig.

Die CK war bis zu 2-fach erhöht. Weitere pathologische Laborparameter fanden sich für Myoglobin 200 µg/l (< 78 µg/l) und für TSH 0,15 mU/l (0,27 mU/l - 4,20 mU/l). fT₃ sowie fT₄ lagen im Normbereich. Alle weiteren laborchemischen Parameter, insbesondere Anti-TPO, Anti-TG, TRAK, Acetylcholinrezeptor-AK, Calciumkanal-AK, ANA, AMA, LKM-1, SMA, dsDNA, c-ANCA, p-ANCA, Kardiolipin-AK, C3- und C4-Komplement, AFP, ACE, CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, S-100, NSE, Calcitonin waren unauffällig bzw. nicht nachweisbar. Borrelien-Antikörper IgM und IgG waren nicht nachweisbar. HLA-B-7 war negativ. Der Laktat-Ischämie-Test und der Fahrradbelastungstest waren unauffällig.

Im MRT der HWS und BWS zeigten sich neben der ausgeprägten Kyphosierung mit konsekutiver Hyperlordose der HWS degenerative Veränderungen mit geringer Bandscheibenprotusion und spondylophytären Randausziehungen. Die paravertebrale Muskulatur war annähernd seitensymmetrisch ausgeprägt, ohne ödematöse Veränderungen oder vermehrte Verfettung. Bildmorphologisch (MRT-Schädel) ließ sich eine deutliche Leukenzephalopathie nachweisen, die am ehesten Ursache des hyperkinetischen Syndroms war. Im Hirn-Spect zur Darstellung der

präsynaptischen Dopaminrezeptoren der Basalganglien ließen sich keine Veränderungen finden. Die weitere bildgebende Diagnostik (Orbita-MRT) sowie die PET, das EEG und die Bronchoskopie waren nicht wegweisend. Insbesondere fand sich kein Hinweis auf ein neoplastisches Geschehen.

Die elektromyographische Ableitung zeigte paravertebral in Höhe Th4 rechts eine kurze Dauer der MUAPs und eine vorzeitige Rekrutierung als Hinweis auf eine Myopathie. Die Ableitungen des M. biceps brachii links und des M. interosseus dorsales I links waren unauffällig. Die Nervenleitgeschwindigkeiten (N. tibialis, ulnaris, medianus) sowie der Myasthenie-Test (N. accessorius) zeigten einen unauffälligen Befund.

Die myohistologische Untersuchung des M. quadriceps femoris ergab geringe unspezifisch myopathologische Veränderungen, die keine Diagnose einer Myopathie bzw. einer neurogenen Erkrankung zuließen. Im Vordergrund der myohistologischen Veränderungen der thorakalen paravertebralen Muskulatur standen ein pathologisches Faserkaliberspektrum sowie die Konfiguration und Verteilung der atrophischen Fasern, was mit einem geringgradig ausgeprägten neurogenen Umbau vereinbar war (Abb. 3). Daneben fanden sich, bei sonstigem Fehlen eines Hinweises auf eine Myopathie, mehrere COX-negative Muskelfasern mit vermehrter mitochondrialer Enzymaktivität, was auf eine mitochondriale Myopathie hindeuten könnte. Es gab keine Anhaltspunkte für einen entzündlichen Prozess.

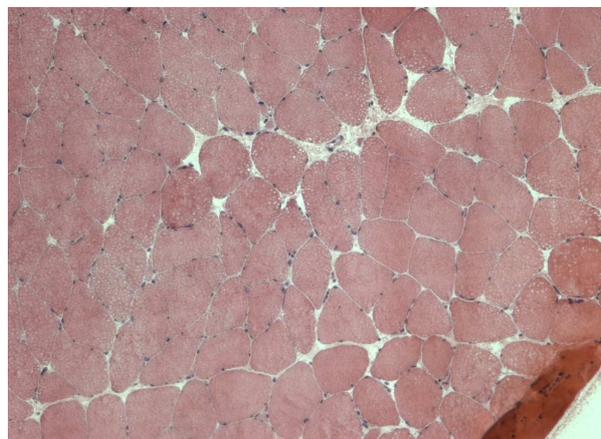


Abbildung 3: HE-Färbung; pathologisches Faserkaliberspektrum, einzelne und in kleinen Gruppen gelagerte polygonale, atrophische Fasern (paravertebrale Muskulatur)

Um der Möglichkeit einer mitochondrialen Myopathie nachzugehen, wurden 11 Bildausschnitte mit insgesamt 1067 Muskelfasern ausgezählt, von denen 1,6% COX-negative Fasern und 0,5% intermediäre Fasern waren (Abb. 4). Die Respirometrie ergab einen normalen Mitochondriengehalt mit normalem Enzymmuster. Die Deletionen auf der mtDNA waren nicht signifikant erhöht.

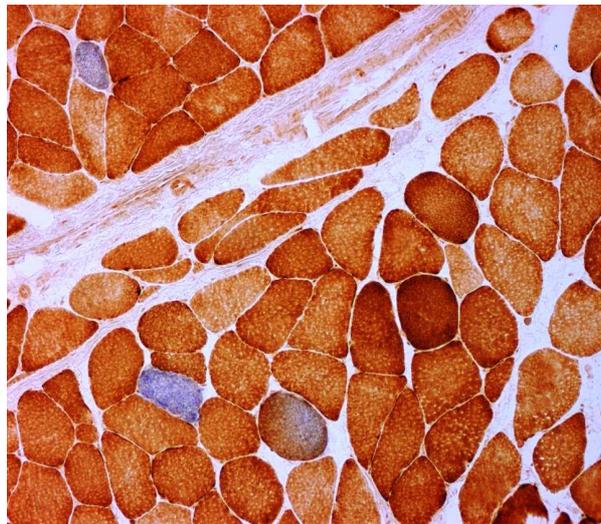


Abbildung 4: COX/SDH- Färbung; quergeschnittene Muskulatur mit COX-negativen Fasern (paravertebrale Muskulatur)

Es gab keinen Hinweis auf einen Saure-Maltase-Mangel. Die Ergebnisse der Western-Blot-Analyse ergaben keinen Anhalt für die in Kap. 4.5 beschriebenen Erkrankungen.

Molekulargenetisch konnte kein verkürztes EcoRI-Fragment vom 4q35 Typ nachgewiesen werden. Die aufgrund der COX-negativen Fasern durchgeführte genetische Diagnostik (Southern-Blot-Analyse) ergab keine Mutation 3243A→G. Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Chorea Huntington (normale Länge der CAG-Repeats).

EKG und Langzeit-EKG waren unauffällig. Die transthorakale Echokardiographie, die extra- und transkranielle Doppler- bzw. Duplexsonographie sowie die Lungenfunktionsdiagnostik lieferten keine wegweisenden Hinweise. Die Schilddrüsenultraschalluntersuchung zeigte beidseits vergrößerte Schilddrüsenlappen mit teilweise zystisch degenerierten, inhomogenen Knoten. Die

Schilddrüsenhormonkonstellation sprach für eine leichte Hyperthyreose, welche mit Thiamazol behandelt wurde. Das ophthalmologische- und HNO-ärztliche Konsil waren nicht wegweisend. Der Patient wurde mit einem Neuroleptikum (Tiaprid) behandelt, womit keine Linderung der Symptomatik erreicht wurde. Des Weiteren erhielt der Patient Anticholinergika (Trihexyphenidyl), wodurch sich die Symptomatik des Bent Spine geringfügig verbesserte. Zuletzt war die Einnahme wegen starker Nebenwirkungen (z. B. Schluckstörungen) nicht mehr möglich. Botulinumtoxin-A-Injektionen in den M. sternocleidomastoideus rechts und links sowie in den M. rectus abdominis rechts und links führten zu einer leichten Besserung der Symptomatik.

Kasus 3

Die Vorstellung der 1942 geborenen Patientin erfolgte wegen einer progredienten Schwäche im Rückenbereich seit ungefähr 20 Jahren. Aus völligem Wohlbefinden heraus, sei es zu einem plötzlichen Kraftverlust im Bereich der Rückenmuskulatur gekommen. Im weiteren Verlauf kam es zu mehrfachen Propulsionen und Beschwerden beim in die Hocke gehen bzw. beim Aufrichten aus der Hocke. Seit 1992 litt die Patientin unter einer Zunahme der Beschwerden, mit belastungsabhängigen, muskelkaterartigen Schmerzen und intermittierend krampfartigem Zusammenziehen der Pektoralismuskulatur mit Beklemmungsgefühl, Dyspnoe und Herzrasen. Im Verlauf der Diagnostik in verschiedenen Kliniken war eine reproduzierbare CK-Erhöhung zu eruieren. Aufgrund eines einmaligen Ku-Antikörpers, wurde die Patientin unter dem Verdacht auf eine Myositis mit Glukokortikoiden behandelt. Die Medikation wurde bei anhaltenden Beschwerden eigenständig abgesetzt. Seitdem kam es zur steten Verschlechterung der Symptomatik. Eigenanamnestisch waren ein autonomes Schilddrüsenadenom mit Z. n. Operation 1972 sowie eine hyperthyreote Stoffwechsellage mit Z. n. Radio-Jod-Therapie 1996 zu eruieren. Herzrhythmus-Störungen, Presbyopie, Sodbrennen und zeitweise ödematös aufgetriebene Fingerkuppen und Zehen mit nachfolgenden Rissen der Haut sind zusätzlich zu erwähnen. Die Patientin hat, aufgrund erhöhter Cholesterinwerte, jahrelang einen Lipidsenker (Bezafibrat) eingenommen.

Bei der neurologischen Untersuchung (2001) in unserer Klinik fielen paravertebrale Atrophien und Paresen (KG 2/5) sowie Wadenatrophien beidseits auf. Es zeigte sich eine linksbetonte Parese der Arme (KG 4+/5). Die Paresen der Beine erschienen aggraviert und nicht sicher reproduzierbar. Die weiteren neurologischen und allgemeinen Untersuchungsbefunde waren weitgehend unauffällig.

Die Laboruntersuchungen ergaben pathologische Werte für ALAT (529 nmol/lxs), AP (1,5 µmol/lxs), Myoglobin (152 µg/l) und CK (10,5 µmol/lxs). Die CK war im Verlauf zwischen 2,5- und 6-fach erhöht. Die Patientin hatte unter L-Thyroxin Substitution zu jedem Zeitpunkt eine euthyreote Stoffwechsellage. Acetylcholinrezeptor-AK waren nicht nachweisbar.

Das MRT der LWS, einschließlich des thorakolumbalen Übergangs, zeigte paravertebrale Muskelatrophien. In der T1-Wichtung (KM) und T2-Wichtung war eine hochgradig fettig degenerierte autochthone Muskulatur sowie Teile des M. latissimus dorsi erkennbar, wobei fast kein Muskelgewebe mehr abzugrenzen war (rechts höhergradig als links). Der M. psoas stellte sich unauffällig dar (Abb. 5). Zusätzlich war eine geringe Vorwölbung der Bandscheibe in Höhe L4/L5 ohne Nachweis einer Wurzelirritation oder Einengung der Neuroforamina festzustellen.

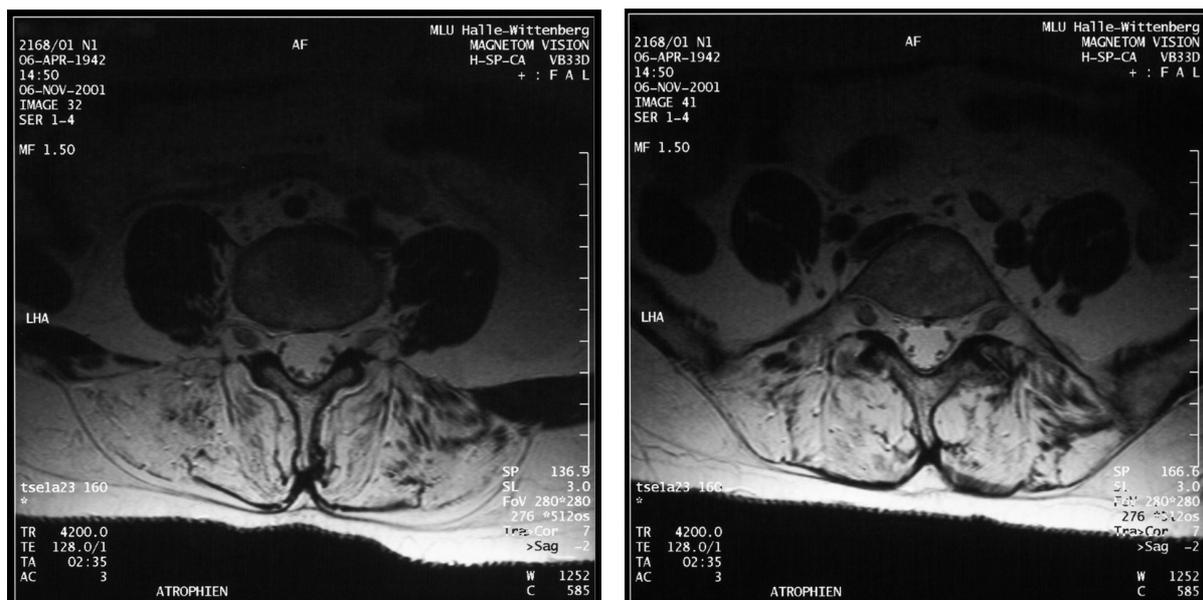


Abbildung 5: Magnetresonanztomographische Darstellung der hochgradig fettig degenerierten autochthonen Muskulatur der LWS. Der M. Psoas ist von den Veränderungen nicht betroffen

Das MRT der Ober- und Unterschenkel zeigte eine Muskelatrophie der Beuger im Bereich des Oberschenkels beidseits ohne Nachweis einer Mehrverfettung. Das Caput mediale des M. gastrocnemius im Bereich beider Unterschenkel stellte sich fettig degenerativ dar.

Die EMGs des M. biceps brachii rechts, M. vastus lateralis rechts und des M. tibialis anterior rechts waren unauffällig. Die Ableitung im M. gastrocnemius medialis links wies eine Spontanaktivität im Sinne von Fibrillationen auf. Die paravertebralen Messungen, die in Höhe Th12, L4/L5 abgeleitet wurden, ergaben ein ausgeprägtes myopathisches Muster, teilweise mit pathologischer Spontanaktivität. Die elektroneurographischen Ableitungen waren unauffällig.

Die paravertebrale Muskelbiopsie in Höhe L2 zeigte einen Umbau zu Binde- und Fettgewebe, sodass keine Aussage getroffen werden konnte. Es konnten keine immunhistochemischen oder biochemischen Untersuchungen angefertigt werden. Die molekulargenetische Untersuchung ergab keinen Hinweis auf FSHD.

Das augenärztliche Konsil war bis auf einen geringen hyperopen Astigmatismus und die schon bekannte Presbyopie unauffällig. In der Videokapillarmikroskopie zeigte sich ein altersgerechter Normalbefund. Insbesondere gab es keinen Hinweis für eine Kollagenose oder eine Systemvaskulitis. Die Hautbiopsie erbrachte keine Zeichen für eine entzündliche oder anders geartete Bindegewebserkrankung, insbesondere nicht für eine Sklerodermie oder Pseudosklerodermie. Das Langzeit-EKG war unauffällig, die Echokardiographie ergab einen normalen Organbefund ohne Hinweis auf eine Kardiomyopathie.

Aufgrund der Myalgien wurde die Patientin symptomatisch mit Gabapentin (1500 mg/d) behandelt, wodurch die Schmerzen zunächst gelindert wurden. Die Patientin brach die Behandlung aufgrund einer Unverträglichkeitsreaktion ab. Sie wurde daraufhin symptomatisch mit Kreatin nach einer Stufentherapie behandelt. Es kam zu keiner Besserung der Symptomatik unter der Therapie.

Kasus 4

Bei einem 1963 geborenen Mann stellte sich im Alter von 39 Jahren eine zunehmende Schwäche der Rückenmuskulatur ein. Damals sei bereits ein krummer Rücken auf Urlaubsbildern aufgefallen. Nach einem fieberhaften Infekt mit Kreuzschmerzen 2003 sei er „immer krummer“ gelaufen. Ein halbes Jahr später war das aufrechte Halten des Oberkörpers ohne Korsett nur für wenige Minuten möglich. Im Liegen spürte der Patient, dass es „im Bauch arbeite“. In der letzten Zeit sei es auch zu Verkrampfungen in der Halsmuskulatur gekommen. Familienanamnestisch waren keine neuromuskulären Erkrankungen bekannt. In der neurologischen Untersuchung 2 Monate später zeigte sich eine nicht fixierte Kyphose mit rechtskonvexer Skoliose. Es fielen deutliche Atrophien und Paresen der Rückenstrecker, links mehr als rechts, auf. Ein Aufrichten aus dem Liegen war möglich. Neben den genannten Bewegungsstörungen gab es sowohl neurologisch als auch allgemein-klinisch keine weiteren Auffälligkeiten.

Die Laborbefunde waren unauffällig, insbesondere lag die CK zu keinem Zeitpunkt über dem Normwert. Auf eine Myasthenia gravis gab es keinen Hinweis. Im Ischämie-Test zeigte sich ein regelrechter Anstieg von Laktat und Ammoniak.

Bildmorphologisch (Röntgen) waren neben der leichten Skoliose geringgradig degenerative Veränderungen ohne Frakturzeichen, knöcherne Läsionen oder Randausziehungen festzustellen.

Die lumbale paravertebrale Muskulatur und die Oberschenkelmuskulatur stellten sich im MRT regelrecht dar. Es gab keinen Nachweis entzündlicher Veränderungen, Atrophien oder Mehrverfettung.

Elektrophysiologisch ließ sich paravertebral in Höhe L4/ Th1 und im M. trizeps brachii rechts ein normales Ableitungsmuster nachweisen.

Myohistologisch ergaben sich paravertebral nur spärliche Befunde. Es war eine Typ-II-Atrophie zu erkennen, die als unspezifischer Befund zu deuten ist und außer bei Inaktivität und Kachexie als Epiphänomen verschiedener neurologischer und

internistischer Erkrankungen vorkommen kann. Es gab keinen direkten Hinweis auf einen primär myopathischen, neurogenen oder entzündlichen Prozess.

Die immunhistochemischen und biochemischen Untersuchungen waren nicht wegweisend. In der Western-Blot-Analyse gab es keine Auffälligkeiten. In der molekulargenetischen Untersuchung gab es keinen Hinweis auf eine für eine FSHD typische Deletion.

Kasus 5

Eine 1939 geborene Frau bemerkte mit 59 Jahren eine progrediente Schwäche im Bereich des Rumpfes mit Schwierigkeiten bei der aufrechten Haltung im Sitzen, Stehen und Gehen. Vorausgegangen war ein 3 Tage andauernder fieberhafter Infekt mit allgemeiner Schwäche und anschließender allmählicher Entwicklung von Schwierigkeiten beim Treppensteigen, einer Schwellung im Bereich des rechten Kniegelenks und beider Hände ohne Schmerzen. Seit ca. 4 Jahren bestanden rezidivierende Gelenkschwellungen. Aufgrund von erhöhten CK-Werten kam es zu einer Einweisung in eine Rheuma-Klinik mit einem muskelbiptischen Nachweis einer Rhabdomyolyse ohne anamnestisch eruierbare Myoglobinurie. Die 3-jährige Einnahme eines Cholesterinsynthese-Hemmers (Fluvastatin) wurde ätiologisch als Auslöser diskutiert. Zwischen dem Absetzen der Fluvastatin-Medikation und dem Symptombeginn lag ein Intervall von vier Wochen. Therapeutisch wurde mit Prednisolon behandelt. Sowohl unter medikamentöser Therapie als auch ohne Behandlung kam es zu keiner Veränderung der Beschwerden. Seit 1985 bestand eine L-Thyroxin-Therapie aufgrund einer Hypothyreose nach einer Radiojod-Therapie. Die Familienanamnese war seitens neuromuskulärer Erkrankungen leer.

Bei der Aufnahme in unserer Klinik im März 2000 zeigten sich keine latenten oder manifesten Paresen im Bereich der oberen Extremitäten. Die Patientin hatte Schwierigkeiten beim Aufrichten aus dem Liegen sowie beim Aufrichten aus vornübergebeugter Haltung. Bei erneuter Aufnahme im Mai 2000 zeigten sich zusätzlich zu den oben genannten Befunden Paresen der Armabduktion/-adduktion (KG 4+/5), Hüftbeugung beidseits (KG 4/5), Hüftstreckung rechts (KG 4+/5) und links

(KG 4/5). Zusätzlich war eine Schwäche der Kopfbeuger und Kopfstrecker zu eruieren (KG 4+/5). Der allgemein-internistische Aufnahmebefund war unauffällig.

Die CK war bis 26-fach erhöht, wobei es zu einem Rückgang der Werte unter Glukokortikoid-Medikation kam. Weitere pathologische Laborparameter ergaben sich für Myoglobin 469 $\mu\text{mol/lxs}$ ($<76 \mu\text{mol/lxs}$), ASAT 1401 nmol/lxs ($<580 \text{nmol/lxs}$) und ALAT 1164 nmol/lxs ($<510 \text{nmol/lxs}$) sowie LDH 15,6 $\mu\text{mol/lxs}$ ($<6,5 \mu\text{mol/lxs}$). Es fand sich eine euthyreote Stoffwechsellage. Aus der Gruppe der antinukleären Autoantikörper war nur eine leichte Erhöhung des Ro-A4-Titers auffällig. Ein Anti-Jo-1-Syndrom, das mit Polymyositis und Lungenfibrose assoziiert ist, konnte serologisch nicht bestätigt werden. Ebenso fanden sich negative Titer von ANA, ds-DNA, Histon-AK, AMA, PM-Scl-AK sowie eine negative Virusserologie.

Im MRT fand sich ein deutlich verfetteter M. latissimus dorsi. Die verbliebene autochthone Muskulatur zeigte eine ödematöse Signalintensitätserhöhung sowie eine fettige Durchsetzung (Abb. 6). Der M. rectus abdominis stellte sich schmalkalibrig dar. Im MRT der Oberarmmuskulatur erwies sich das muskuloskeletale System als regelrecht, ohne einen Hinweis auf ein muskuläres Ödem.



Abbildung 6: Magnetresonanztomographische Darstellung; fettig durchsetzte autochthone Rückenmuskulatur

Im EMG der paravertebralen Muskulatur in Höhe L4/L5 rechts fanden sich ausgeprägte myopathische Veränderungen der MUAPs, zusätzlich zeigte sich eine leichtgradige pathologische Spontanaktivität mit deutlich vorzeitiger Rekrutierung. Die Ableitungen vom M. vastus lateralis rechts und M. deltoideus rechts waren normal konfiguriert, ohne myopathisches Muster.

Im Mittelpunkt des myohistologischen Untersuchungsbefundes des M. biceps brachii links standen neben einzelnen nekrotischen Fasern wenige disseminiert regenerierende Fasern im Sinne eines geringgradigen myopathischen Gewebssyndroms (Abb. 7). Es gab keinen direkten Hinweis für einen primär neurogenen oder entzündlichen Prozess. Eine Biopsie des M. deltoideus links, nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie, zeigte weder eine Progression der myopathologischen Veränderungen noch einen Anhalt für einen floriden entzündlichen Prozess. Auch die elektronenmikroskopische Untersuchung des Biopsiematerials war nicht wegweisend.

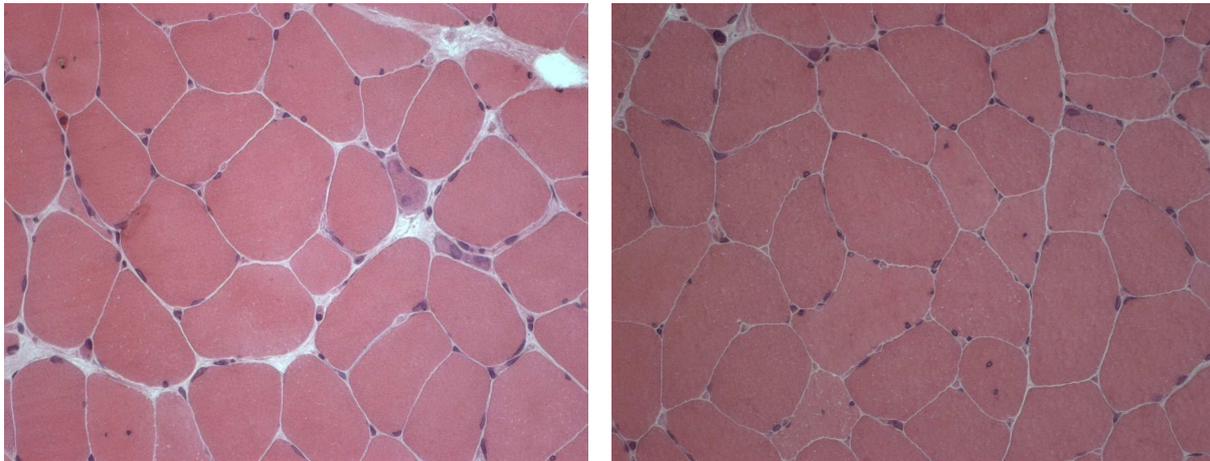


Abbildung 7: HE-Färbung; pathologisches Faserkaliberspektrum, wenige regenerierende basophil tingierte Fasern (M. deltoideus)

Molekulargenetisch ließ sich keine Deletion auf Chromosom 4q35 als Hinweis auf eine FSHD nachweisen. Die Western-Blot-Analyse bot keinen Anhalt für die in Kapitel 4.5 aufgezählten Erkrankungen. Es gab keinen Anhalt für einen Saure-Maltase-Mangel.

Aufgrund des chronischen Reizhustens wurde eine ausführliche pulmologische Diagnostik ohne wegweisende Ergebnisse durchgeführt. Die Patientin wurde langfristig mit Immunsuppressiva (Azathioprin) behandelt.

Kasus 6

Ein 1947 geborener Mann, der schon als Kind motorische Defizite hatte und als Jugendlicher wegen belastungsabhängiger Schwäche sowie permanenten Lumboischialgien häufig orthopädisch behandelt wurde, entwickelte seit der 4. Lebensdekade eine langsam progrediente Schwäche der cervikalen Rückenmuskulatur mit deutlichen paravertebralen Atrophien. Es kam zu Muskelatrophien und Paresen der proximalen oberen und unteren Extremitäten. Es war dem Patienten kaum noch möglich, den Kopf aufrecht zu halten. Zusätzlich kam es zu Schwierigkeiten beim Kauen und Schlucken sowie beim Halten der Augenlider. Aus der Vorgeschichte war eine Schrittmacherimplantation bei AV-Block III° und ein Myokardinfarkt bekannt. Weiterhin sind eine Hepatomegalie, Hypercholesterinämie sowie ein Katarakt zu erwähnen. 1990 erfolgte eine Myokardbiopsie ohne wegweisende Ergebnisse. Familienanamnestisch habe ein Cousin zweiten Grades an einer ähnlichen muskulären Symptomatik gelitten.

Bei der neurologischen Untersuchung im Juni 1999 ergaben sich ausgeprägte Atrophien der Rückenmuskulatur, der Mm. pectoralis beidseits, der Unterschenkelmuskulatur beidseits sowie geringgradig ausgeprägte Atrophien der Mm. biceps brachii. In der Einzelkraftprüfung bestätigte sich die Parese der Nackenextensoren (KG 4-/5), der Armbeugung, Armabduktion und -adduktion (KG 4/5). Im Bereich der unteren Extremitäten fiel eine Schwäche der Hüftstreckung und -beugung, Beinabduktion und -adduktion sowie der Kniebeugung, der Fußpronation und -supination auf (KG 4/5). Es bestand eine Scapula alata beidseits und eine leichte Hypomimie. Dem Patienten war ein Aufrichten aus dem Liegen nicht mehr möglich. Der weitere neurologische und internistische Untersuchungsbefund war unauffällig.

Die CK war im Verlauf bis zu 2,6-fach erhöht. Im Ischämietest stiegen Laktat und Ammoniak nur unzureichend an, was am ehesten für ein muskuläres Defizit, einen Trainingsrückstand oder mangelnde Mitarbeit sprach und keinen Hinweis auf einen Defekt der Glykogenose gab.

Elektromyographisch fand sich sowohl paravertebral in Höhe L2 links als auch im M. biceps brachii links und in der hypothenaren Muskelgruppe ein myopathisches Entladungsmuster. Im M. biceps brachii waren zusätzlich komplexe repetitive Entladungen und paravertebral reichlich (pseudo-)myotone Serien zu verzeichnen.

Im Vordergrund des myohistologischen Untersuchungsbefundes des M. quadriceps femoris rechts stand der Nachweis zahlreicher hypertrophischer Muskelfasern und geringgradig vermehrter Kerne, was aus histologischer Sicht mit einem geringgradig ausgeprägten myopathischen Gewebssyndrom zu vereinbaren ist. Es gab keinen direkten Hinweis auf einen primär neurogenen oder entzündlichen Prozess (Abb. 8).

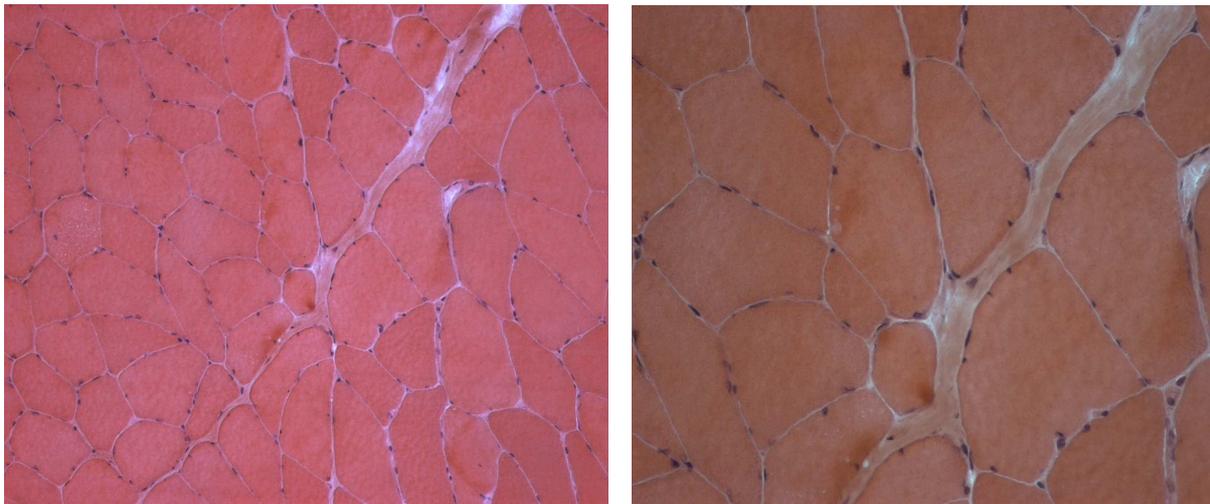


Abbildung 8: HE-Färbung; zahlreiche hypertrophische Fasern und geringgradig vermehrte zentrale Kerne (M. quadriceps femoris)

Nach der immunhistochemischen Reaktion mit den verschiedenen Antikörpern zeigten sich keine Auffälligkeiten. Ein Saure-Maltase-Mangel wurde biochemisch ausgeschlossen. Elektronenmikroskopisch fand sich die Muskulatur ohne ultrastrukturpathologischen Befund. Somit lag keine beweisbare mitochondriale Myopathie vor. Der enzymatische und respirometrische Untersuchungsbefund war nicht richtungsweisend.

Die transthorakale Farbdoppler-Echokardiographie, die extra und transkranielle Doppler- und Duplexsonographie, die abdominelle Sonographie sowie die ophthalmologische Untersuchung ergaben ebenfalls keine wegweisenden Befunde.

Kasus 7

Eine 1934 geborene Frau mit bekannter hypertensiver Herzkrankheit und Osteoporose berichtete im Alter von 71 Jahren über eine seit ungefähr 10 Jahren bestehende progrediente Schwäche des Rumpfes. Der Patientin gelang das aufrechte Gehen und Stehen nur durch Abstützen. Die Familienanamnese war schwer zu erheben, da die Eltern früh verstorben sind.

Im Rahmen der ersten neurologischen Untersuchung zeigten sich auf die Rückenstrecker beschränkte Paresen und Atrophien mit vorne übergebeugtem Rumpf im Stand und Gang. Der Patientin gelang eine vorübergehende aufrechte Haltung des Oberkörpers nur durch Aufstützen der Hände auf die Oberschenkel. Die Muskelkraft in allen kranialen sowie proximalen und distalen Extremitätenmuskeln war normal. Der übrige neurologische und internistische Untersuchungsbefund zeigte einen altersentsprechenden Normalbefund.

Die Kreatinkinase war bis 1,6-fach erhöht. Weitere Laborbefunde inklusive Schilddrüsenparameter (TSH, T₃, T₄) sowie die Liquoruntersuchung waren regelrecht.

Bildgebend (Röntgen, MRT) zeigte sich ein mediolateraler Bandscheibenvorfall (HWK5/6) mit Tangierung des Myelons sowie eine lange zurückliegende Fraktur des Th12. Die axialen Schnitte der paravertebralen Muskulatur in Höhe L1 bis L5 stellten sich fettig degeneriert da.

Die EMG-Ableitungen im M. vastus lateralis links ergaben Normalbefunde. Paravertebral zeigten sich in Höhe C7 rechts und L4 rechts myopathische Veränderungen mit vorzeitiger Rekrutierung.

Myohistologisch stellte sich die paravertebrale Muskulatur endgradig umgebaut dar, sodass eine Zuordnung zu einem spezifischen Gewebssyndrom nicht möglich war (Abb. 9).

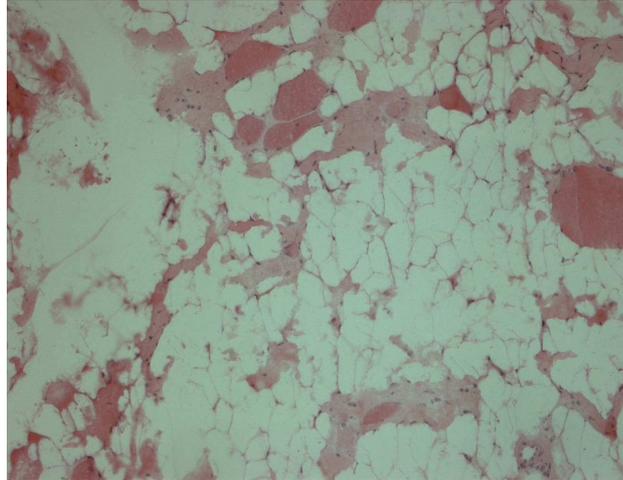


Abbildung 9: HE-Färbung; überwiegend Fett- und Bindegewebe; nur vereinzelt dazwischen liegende Muskelfasern (paravertebrale Muskulatur)

Die molekulargenetische Untersuchung auf FSHD zeigte bei der EcoRI sowie der EcoRI+ BlnI Spaltung Fragmentlängen von 36 bzw. 33 kb, was mit einer FSHD zu vereinbaren ist. Die biochemische Untersuchung sowie die Western-Blot-Analyse zeigten keine Auffälligkeiten.

Im Rahmen einer erneuten neurologischen Untersuchung, nach Vorliegen des molekulargenetischen Befundes (2006), stand weiterhin die sehr ausgeprägte paravertebrale Atrophie im Vordergrund. Es zeigte sich eine leichte Asymmetrie des Schultergürtels. Die Gesichtssensibilität war seitengleich intakt, es bestand keine Ptosis, eine sehr gering ausgeprägte Mundasymmetrie, keine Scapula alata, kein Trendelenburg sowie keine Muskelhypertrophie. Es fand sich eine Kraftminderung der Kopfbeugung, der Oberarmabduktion und der Hüftbeugung vom KG 4/5. Alle anderen Muskelgruppen zeigten sich unauffällig. Bei der Armanteversion kippte der Oberkörper nach vorn (Abb. 10). Zum Wiederaufrichten des Rumpfes musste sich die Patientin mit den Händen auf den Oberschenkeln abstützen. Es bestand kein positives Beavor-Zeichen. Die Familienanamnese war für neuromuskuläre Erkrankungen unauffällig.



Abbildung 10: Die Patientin zeigt eine gebeugte Haltung, die bei Vorhalten der Arme verstärkt wird

Kasus 8

Ein 1926 geborener Mann bekam im Alter von 75 Jahren zunehmend Schwierigkeiten, den Oberkörper aufrecht zu halten. An zu erwähnenden Vorerkrankungen bestanden eine angeborene Amaurosis beidseits (Regenbogenhaut-Aplasie) sowie eine Hyperthyreose. Die Familienanamnese war für neuromuskuläre Erkrankungen leer.

In der neurologischen Untersuchung fielen, neben einer vorbestehenden Ptosis beidseits, deutliche Atrophien der paravertebralen Muskulatur im BWS-Bereich und der Mm. trapezii beidseits auf. Im Armvorhalteversuch kam es zum Absinken beider Arme, der Beinvorhalteversuch war von Tremor begleitet. In der Einzelkraftprüfung war die Schulteraußenrotation eingeschränkt (KG 4/5). Eine Scapula alata rechts bestand angedeutet. Eine aufrechte Körperhaltung war nur kurzzeitig möglich. Der übrige neurologische und internistische Befund erwies sich als unauffällig.

Die CK war bis 1,5-fach erhöht, weitere laborchemische Werte waren regelrecht. EKG und Lungenfunktionsdiagnostik waren nicht wegweisend.

Die paravertebrale Muskulatur der BWS stellte sich im MRT deutlich atrophisch dar.

Elektromyographisch waren in Höhe L1 rechts myopathische Veränderungen mit einer vorzeitigen Rekrutierung und einer pathologischen Spontanaktivität zu sehen. Im EMG des M. biceps brachii rechts fand sich eine vorzeitige Rekrutierung. Der M. vastus lateralis stellte sich elektromyographisch unauffällig dar.

Im Vordergrund der myohistologischen Befunde der paravertebralen Muskulatur stand eine pathologische Faserkalibervariation und eine erhebliche Störung der physiologischen Faserverteilung, was für einen mäßiggradig ausgeprägten neurogenen Umbau sprach. Es gab keinen Hinweis für einen primär myopathischen oder entzündlichen Prozess (Abb. 11). Im Gegensatz dazu zeigte die Biopsie des M. biceps brachii links unspezifische Veränderungen im Grenzbereich der Norm. In der immunhistochemischen und der biochemischen Untersuchung sowie der Western-Blot-Analyse gab es keine Auffälligkeiten.

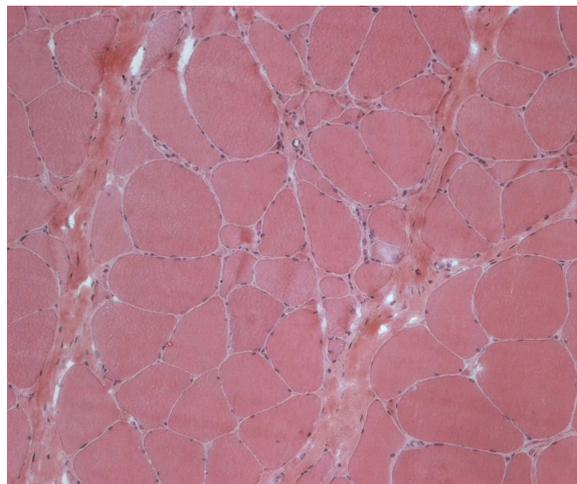


Abbildung 11: HE-Färbung; pathologisches Faserkaliberspektrum mit polygonal hypertrophischen Fasern und dazwischen liegenden Gruppen abgeflachter, angulär atrophischer und teilatrophischer Fasern (paravertebrale Muskulatur)

Die molekulargenetische Untersuchung auf FSHD zeigte bei der EcoRI sowie der EcoRI+ BlnI Spaltung Fragmentlängen von 27 bzw. 24 kb, was mit einer FSHD zu vereinbaren ist.

Eine wiederholte klinische Untersuchung nach zwei Jahren ergab eine ausgeprägte Muskelatrophie paravertebral. Die aufrechte Oberkörperhaltung war unverändert nur wenige Sekunden möglich. Darüber hinaus bestand eine leichte Mundwinkelasymmetrie rechts ohne erkennbare mimische Schwäche sowie die vorher beschriebene Ptose beidseits. In der Einzelkraftprüfung war lediglich die Armabduktion und Schulterrotation beidseits schwer überwindbar. Sonst zeigten sich keine Paresen. Das Beevor-Zeichen war angedeutet positiv. Therapeutisch wurde der Patient mit einem Stützkorsett versorgt.

6. Ergebnisse

6.1. Anamnese und klinische Daten

Die 8 Patienten (4 Männer, 4 Frauen) im mittleren Alter von 63 Jahren (min. 44 Jahre, max. 79 Jahre) entwickelten mit einem durchschnittlichen Manifestationsalter von 54 Jahren (min. 39 Jahre, max. 75 Jahre) eine zervikale und/oder thorakolumbale Kyphose (Tab. 6 und 8). Ein Patient (Pat. 6) berichtete über einen entfernten Verwandten mit einer ähnlichen muskulären Problematik. Die Familienanamnese bleibt fraglich positiv.

3 Patienten (Pat. 1, 3, 5) hatten eine Hypothyreose und 2 Patienten (Pat. 2, 8) eine Hyperthyreose in der Vorgeschichte. Bei 3 Patienten (Pat. 1, 2, 4) fand sich eine arterielle Hypertonie, bei 3 Patienten (Pat. 2, 4, 6) eine Herzrhythmusstörung (Tab. 7).

In der klinischen Untersuchung zeigte sich bei 7 Patienten (Pat. 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8) eine thorakal nicht fixierte Kyphose, 3 Patienten (Pat. 1, 2, 6) hatten ein Dropped Head, wobei 2 dieser Patienten (Pat. 1, 2) sowohl ein Bent Spine als auch ein Dropped Head aufwiesen. In allen Fällen gab es eine langsame Progredienz der

Symptome. Eine Beteiligung der Bauchmuskeln im Sinne von Schwierigkeiten beim Aufrichten aus dem Liegen oder krampfartigen Veränderungen waren bei 2 Patienten (Pat. 4, 8) zu verzeichnen. 4 Patienten (Pat. 3, 5, 6, 8) hatten weitere Paresen (Tab. 6). Eine Scapula alata konnten wir bei 2 Patienten (Pat. 6, 8) finden. Bei 7 Patienten (Pat. 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8) waren deutliche Atrophien paravertebral zu erkennen, wobei 2 Patienten (Pat. 3, 6) zusätzliche, nicht axiale Atrophien aufwiesen (Tab. 6). Ein Patient (Pat. 3) berichtete von Myalgien im Bereich der Rücken- und Brustmuskulatur. 2 Patienten (Pat. 2, 8) hatten eine leichte Ptosis.

6.2. Laborchemische Untersuchung

Bei 7 Patienten (Pat. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8) zeigte sich eine CK Erhöhung (1,5- bis 26-fach). Weitere Laborparameter wie ASAT und ALAT waren bei 7 von 8 Patienten (Pat. 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8) im Normbereich. Azetylcholinrezeptorantikörper waren bei 4 von 4 untersuchten Patienten (Pat. 1, 2, 4, 5) negativ. 7 von 8 Patienten hatten eine euthyreote Stoffwechsellage. Ein Patient (Pat. 2) hatte einen erniedrigten TSH-Wert bei normalen fT_3 - sowie fT_4 - Werten (Tab. 6).

6.3. Bildgebende Verfahren

Das MRT der paravertebralen Muskeln zeigte bei 5 von 7 untersuchten Patienten (Pat. 1, 3, 5, 7, 8) atrophische Veränderungen mit Verfettung. Ein weitestgehend unauffälliger Befund konnte bei 2 Patienten (Pat. 2, 4) gefunden werden. Im MRT der Extremitäten, welches bei 2 Patienten durchgeführt wurde, fanden sich bei einer Patientin (Pat. 3) ein fettiger Umbau sowie atrophische Veränderungen im Bereich der Oberschenkelmuskulatur. Bei der zweiten Patientin (Pat. 5) ergaben sich an der Oberarmmuskulatur keine pathologischen Auffälligkeiten, jedoch stellten sich Teile der Bauchmuskulatur fettig degeneriert dar. Bei drei Patienten (Pat. 2, 3, 4) waren knöcherne degenerative Veränderungen mit Bandscheibenprotusion und Wurzelirritationen zu erkennen (Tab. 7 und 8).

6.4. Elektrophysiologie

Im EMG zeigte sich bei 7 von 8 Patienten (Pat. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8) in der Ableitung an der paravertebralen Muskulatur ein myopathisches Muster. Bei einem Patienten (Pat. 4) zeigte sich ein Normalbefund. In den Ableitungen der Extremitäten fanden sich bei einem Patienten (Pat. 6) myopathische Veränderungen, bei 7 Patienten ein Normalbefund (Tab. 7 und 8).

6.5. Muskelbiopsie

Von 6 Patienten, die paravertebral eine Muskelbiopsie erhalten haben, wurden bei einem Patienten (Pat. 8) neurogene Veränderungen, bei einem Patienten (Pat. 1) ein Mischbild mit myopathischen und neurogenen Veränderungen und bei 2 Patienten (Pat. 3 und 7) endgradig umgebautes Gewebe gefunden. Ein Patient (Pat. 4) hatte unspezifische Veränderungen in der Muskelbiopsie, die artdiagnostisch nicht wegweisend waren. Bei einem Patienten (Pat. 2) zeigten sich ein pathologisches Faserkaliberspektrum, atrophische Fasern sowie mehrere COX-negative Muskelfasern mit vermehrter mitochondrialer Enzymaktivität (Tab. 7 und 8).

Eine Biopsie der Extremitätenmuskulatur wurde bei 4 Patienten durchgeführt. Bei 2 Patienten (Pat. 5, 6) war ein myopathisches Bild zuerkennen, bei einem Patienten (Pat. 2) zeigten sich unspezifische Veränderungen. Ein Patient (Pat. 8) hatte einen Normalbefund.

Die immunhistochemischen Untersuchungen ergaben bei keinem Patienten Hinweise auf die in Kapitel 4.4 beschriebenen Erkrankungen. Die Western-Blot-Analyse, die bei 6 Patienten (Pat. 1, 2, 4, 5, 6, 8) angefertigt wurde, war bei allen Patienten für die untersuchten Proteine unauffällig. Bei keinem Patienten war biochemisch ein Saure-Maltase-Mangel nachzuweisen.

6.6. Molekulargenetik

6.6.1. Mitochondriale Deletionen

Aufgrund der möglichen Hinweise auf eine mitochondriale Myopathie wurden die Deletionen der Patienten mit einem altersentsprechenden Patientenkollektiv verglichen (Tab. 5)

Tabelle 5: Ergebnisse der Real-time-PCR auf mitochondriale Deletionen der Patienten verglichen mit einer Kontrollgruppe

Patienten	Alter (Jahren)	Deletion (%)
Mittelwert \pm	62,62 \pm 10,35	0,021 \pm 0,023

Kontrollgruppe	Alter (Jahren)	Deletion (%)
Mittelwert \pm	53,62 \pm 6,23	0,058 \pm 0,059

Die Patienten im Alter von 44 Jahren bis 79 Jahren und die Kontrollgruppe im Alter von 44 Jahren bis 61 Jahren waren auf Deletionen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,279$).

6.6.2. FSHD

Bei 2 unserer Patienten (Pat. 7, 8) konnte die für eine FSHD typische Deletion auf Chromosom 4 nachgewiesen werden. Beide Patienten suchten aufgrund einer axialen Schwäche den Neurologen auf. Eine familiäre Bindung zueinander bestand nicht. Diese Patienten erhielten im Rahmen des standardisierten Protokolls der Studie eine molekulargenetische Diagnostik auf FSHD.

Das Alter bei Symptombeginn lag bei der weiblichen Patientin bei 61 Jahren und bei dem männlichen Patienten bei 75 Jahren (Tab.6). Die Familienanamnese war bei beiden Patienten negativ. Im Vordergrund der Symptomatik stand bei beiden Patienten eine ausgeprägte Bent Spine Symptomatik mit deutlichen Atrophien paravertebral. Bei dem männlichen Patienten fanden sich eine minimale Schwäche

und Atrophie der Schultergürtelmuskulatur sowie ein positives Beavor-Zeichen. Die CK war bei beiden Patienten 1,5-fach erhöht. Im MRT zeigten sich bei beiden Patienten paravertebral Atrophien. Elektromyographisch fanden sich paravertebral myopathische Veränderungen. Die paravertebrale Muskelbiopsie ergab bei einem Patienten ein neurogenes Bild, bei dem anderen Patienten zeigte sich endgradig umgebautes Bindegewebe.

Die molekulargenetische Diagnostik zeigte bei beiden Patienten eine Verkürzung der EcoRI+BlnI Fragmente von 33 kb bzw. 24 kb (Norm > 35 kb).

Klinische Besonderheiten sind in Tabelle 6 und 7 den restlichen Patienten gegenüber gestellt. Die beiden Patienten vielen gegenüber den andern 6 Patienten nicht aus dem Rahmen.

Tabelle 6: Klinische Charakteristika der 8 Patienten; 2 Patienten mit molekulargenetischer Diagnose FSHD wurden den übrigen Patienten gegenübergestellt

Klinik	Patienten Insgesamt, n=8	Patienten FSHD, n=2	Patienten Übrige, n=6
Geschlecht M/F	4/4	1/1	3/3
Durchschnittsalter	62,6±10,3	75±5,6	58,5±7,8
Durchschnittsalter bei Symptombeginn	54,5±12,4	68±9,9	50±10
Familiäre Häufung	1	0	1
Bent Spine	7	2	5
Dropped Head	3	0	3
Beteiligung der Bauchmuskulatur	2	0	2
Proximale Armparesen	4	1	3
Proximale Beinpareesen	3	1	2
Distale Arm- und Beinbeteiligung	1	0	1
Schultergürtelbeteiligung	3	1	2
Scapula alata	2	1	1
Atrophien paravertebral	7	2	5
Andere Atrophien	2	0	2
Myalgien, Krämpfe	1	0	1
Ptosis	2	1	1
CK erhöht	7	2	5

Tabelle 7: Paraklinische Charakteristika der 8 Patienten; 2 Patienten mit molekulargenetischer Diagnose FSHD wurden den übrigen Patienten gegenübergestellt

Paraklinik	Patienten Insgesamt, n= 8	Patienten FSHD, n=2	Patienten Übrige, n=6
EMG			
paravertebral: (8 Pat.)			
myopathisch	7	2	5
normal	1	0	1
Extremitäten: (8 Pat.)			
myopathisch	1	0	1
normal	7	2	5
Muskelbiopsie			
paravertebral: (6 Pat.)			
Mischbild*	1	0	1
neurogen	2	1	1
degenerativ	2	1	1
unspezifisch	1	0	1
Extremitäten: (4 Pat.)			
myopatisch	2	0	2
unspezifisch	1	0	1
normal	1	1	0
MRT			
paravertebral: (7 Pat)			
normal	2	0	2
atrophisch/verfettet	5	2	3
Extremitäten: (2 Pat)			
normal	1	0	1
atrophisch/verfettet	1	0	1
Abdomen: (1 Pat)			
atrophisch/verfettet	1	0	1
Vorerkrankungen, Komorbiditäten			
Herz:			
art. Hypertonie	3	1	2
Arrhythmien	2	0	2
AV Block	1	0	1
Schilddrüse:			
Hyperthyreose	2	1	1
Hypothyreose	3	0	3
Auge:			
Katarakt bds.	1	0	1
angeb. Amaurosis	1	1	0
Exoptalmus	1	0	1
Schallleitungsstörung	1	1	0

* myopathische und neurogene Veränderungen

Tabelle 8: 8 Patienten mit Dropped Head und/oder Bent Spine Syndrom

Patient, (Sex)	Alter	Alter bei Symptom-Beginn	Erste Symptome	Klinische Manifestation	CK	EMG pv	EMG Extremitäten	Muskelbiopsie pv	Muskelbiopsie Extremitäten	Familien-anamnese	MRT pv	FSHD
1, (w)	63	63	Schwäche beim Kopfhalten	DH und BS mit Paresen, Atrophien pv	↑	unsp. myo	Norm	Mischbild (myo/neuro)	-	negativ	atrophisch fettig	-
2, (m)	57	53	Schwäche des Rumpfes	DH und BS mit Paresen pv	↑	myo	Norm	neuro COX-negative Fasern	unspez.	negativ	norm	-
3, (w)	63	46	Schwäche des Rumpfes	BS mit Paresen, Atrophien pv und an Waden bds.	↑	myo	Norm	degen. Binde- und Fettgewebe	-	negativ	atrophisch fettig	-
4, (m)	44	39	Schwäche des Rumpfes, aufrechter Stand nur kurz möglich	BS mit Paresen, Atrophien pv	norm	norm	Norm	unspezifisch	-	negativ	norm	-
5, (w)	66	59	Schwierigkeiten beim aufrechten Gehen	BS mit Paresen pv	↑↑	myo	Normal	-	myo	negativ	atrophisch fettig	-
6, (m)	58	40	Schwäche des Rumpfes und der Extremitäten	DH mit Paresen pv, Atrophien pv, Pc, Bc	↑	myo	Myo	-	gering myo	Positiv	-	-
7, (w)	71	61	Schwäche des Rumpfes beim Gehen und Stehen	BS mit Paresen, Atrophien pv, 2 sec aufrechter Stand möglich	↑	myo	Norm	degen. Binde- und Fettgewebe	-	negativ	atrophisch fettig	+
8, (m)	79	75	Schwäche des Rumpfes	BS mit Paresen, Atrophien pv und Schultergürtel	↑	myo	vorz Rek pSPA	neuro	norm	negativ	atrophisch fettig	+

Pv, paravertebral; Pc, Pectoralis; Bc, biceps; myo, myopathisch; neuro, neurogen; pSPA, pathologische Spontanaktivität; BS, Bent Spine; DH, Dropped Head; CK norm < 2,41 μmol/lxs, ↑ max 4-fach erhöht, ↑↑ bis 26-fach erhöht; m, männlich; w, weiblich; vorz Rek, vorzeitige Rekrutierung

7. Diskussion

7.1. Anamnese und Klinik

Bei allen 8 analysierten Fällen bestand eine isolierte oder prädominante axiale Schwäche mit geringer Beteiligung der Extremitätenmuskulatur, ähnlich den in der Literatur beschriebenen Fällen (z. B. Serratrice et al. 1996, Katz et al. 1996, Umapathi et al. 2002). Das durchschnittliche Alter unserer Patienten bei Erstmanifestation lag mit 54 Jahren etwas unterhalb des in der Literatur beschriebenen Alters von 60 Jahren (Pearce 2005, Hilliquin et al. 1992, Serratrice et al. 1997). Einer unserer 8 Patienten berichtete über ein familiäres Auftreten, dies wurde in anderen Studien deutlich höher eingeschätzt (Mahjneh et al. 2002, Delise et al. 1993).

Wie auch von anderen Autoren (z. B. Serratrice et al. 1997, Karras et al. 1996) beschrieben, klagten unsere Patienten über eine progrediente und vor allem meist schmerzlose Symptomatik. Demgegenüber ist bei sekundären Haltungsanomalien das Leitsymptom der lokalisierte oder ausstrahlende Schmerz. In diesem Fall dient die gebeugte Kopf- oder Rumpfhaltung der Linderung oder Vermeidung des Schmerzes (Schranz et al. 2004).

Die Ähnlichkeiten zwischen Dropped Head und Bent Spine lassen annehmen, dass es sich um verschiedene Ausprägungen ein und derselben Erkrankung mit ähnlicher, wenn nicht sogar gleicher Pathogenese handelt. Nur bei 2 unserer Patienten zeigte sich sowohl ein Dropped Head als auch ein Bent Spine (Tab. 8). Das Zusammentreffen beider Symptome wurde von Umapathi et al. (2002) im Zusammenhang mit extrapyramidalen Erkrankungen beschrieben. Dies konnten wir nicht bestätigen.

7.2. Laborchemische Untersuchungen

Bei unseren Patienten zeigte sich, wie auch in der Literatur beschrieben, eine erhöhte CK, was den Verdacht auf eine Myopathie stützt. 2 unserer Patienten wurden aufgrund einer Hyperthyreose und 3 aufgrund einer Hypothyreose medikamentös behandelt. Einer unserer Patienten hatte zum Untersuchungszeitpunkt eine latente Hyperthyreose. Unter medikamentöser Behandlung kam es zu keiner Veränderung der muskulären Symptomatik. Eine manifeste hyperthyreotische Stoffwechsellage kann zu einer transienten Muskelschwäche führen (Rodolico et al. 1998). Askmark et al. (2000) präsentierten eine 53-jährige Patientin mit einer Hypothyreose, die über 4 Jahre eine langsam progrediente Schwäche der Nackenextensoren entwickelte. Nach Substitution von Levothyroxin war die Symptomatik regredient. In Anbetracht der bei unseren Patienten zum untersuchten Zeitpunkt oder im Verlauf bestehenden Euthyreose erscheint diese Genese jedoch unwahrscheinlich.

In einigen Fällen sollten neben den Laboruntersuchungen unseres Protokolls (Tab. 4) spezifische Untersuchungen ergänzt werden. Es erscheint gelegentlich sinnvoll, muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase-AAK (Anti-MuSK) bei Patienten mit Dropped Head Syndrom zu bestimmen, um eine seronegative (Acetylcholinrezeptor-AAK negativ) Myasthenia gravis zu diagnostizieren. Sanders et al. (2003) präsentierten 12 von 32 seronegativen Patienten mit Myasthenie und positiven MuSK AK, bei denen 3 Patienten initial ein Dropped Head zeigten.

7.3. Bildgebende Verfahren

Computertomographisch oder magnetresonanztomographisch lassen sich das Ausmaß und die Verteilung von Atrophien und fettig degenerierten Anteilen beurteilen. Zusätzlich sind bildgebende Verfahren von Bedeutung, um klassische Ursachen wie z. B. Spondylodiszitis oder M. Bechterew sowie Zervikalkanalstenosen oder Rückenmarkskompressionen ausschließen zu können.

In unserem Patientengut fand sich im MRT bei 5 von 7 Patienten, ähnlich der in der Literatur beschriebenen Patienten (z. B. Oerlemans et al. 1998), paravertebral ein fettiger Umbau bzw. Atrophien. Diese Veränderungen können durch Inaktivität verursacht sein. Jedoch sind sie auch bei muskulären Erkrankungen wie der Gliedergürteldystrophie und der FSHD in den betroffenen Muskeln beschrieben worden (Serratrice et al. 1996).

7.4. Elektrophysiologie

Die elektromyographische Diagnostik an der paravertebralen Muskulatur setzt einen erfahrenen Untersucher voraus, da die EMG-Nadel relativ tief, ca. 2 cm neben dem Processus Spinosus, gesetzt werden muss und die Untersuchung einen relaxierten Muskel voraussetzt. Bei fehlender Entspannung können die MUAPs eine kleine Amplitude und eine verkürzte Dauer aufweisen und damit fehlinterpretiert werden (Serratrice et al. 1996).

Elektromyographisch fanden sich bei 7 unserer 8 Patienten paravertebral, im Gegensatz zu den Untersuchungen an den Extremitäten, myopathische Veränderungen (frühzeitiger Rekrutierung, Fibrillationen und kurz dauernde sowie niedrig amplitutige MUAPs). Diese Befunde stimmen größten Teils mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen überein (z. B. Mahjneh et al. 2002, Laroche et al. 1995, Hilliquin et al. 1992, Serratrice et al. 1996, Suarez et al. 1992, Katz et al. 1996, Oerlemans et al. 1998, Jaster et al. 1996). Bei einem unserer Patienten fanden sich normale Aktivitätsmuster, obwohl auch hier klinisch eine axiale Myopathie bestand.

Das EMG der Extremitäten war bei einem Patienten myopathisch. Ein Patient wies an einer unteren Extremität leichte neurogene Veränderungen auf. Alle übrigen zeigten einen Normalbefund. Ähnliches wurde auch bei den in der Literatur beschriebenen Patienten gefunden. So fanden Laroche et al. (1995) bei 6 von 27 Patienten mit axialer Schwäche myopathische Veränderungen und bei 5 von 27 Patienten neurogene Veränderungen.

7.5. Muskelbiopsie

Myohistologisch fanden sich in der paravertebralen Muskulatur unserer Patienten neben unspezifischen Veränderungen wie einer Typ-II-Faser-Atrophie, neurogene Veränderungen, COX-negative Fasern sowie endgradig umgebautes Gewebe. Auch in der Literatur werden bei Patienten mit vermutlich axialer Myopathie unspezifische Veränderungen in der Biopsie der axialen Muskulatur gefunden (z. B. Delisle et al. 1993, Mahjneh et al. 2002, Hilliquin et al. 1992, Serratrice et al. 1996, Umapathi et al. 2002). Zusätzlich fanden die Arbeitsgruppen um Mahjneh et al. (2002), Laroche et al. (1995), Hilliquin et al. (1992) in einigen Biopsaten entzündliche Infiltrate. Nekrotische Fasern und vereinzelt auch ragged red fibers beschrieben Swash et al. (1998).

Die Biopsie der Extremitätenmuskeln von 4 Patienten zeigte bei einem Patienten einen unauffälligen histologischen Befund, bei einem anderen Patienten unspezifische Veränderungen. Ein myopathisches Gewebssyndrom wurde bei zwei Patienten diagnostiziert. In der Literatur wurden bei den Muskelbiopsien der Extremitäten neben Normalbefunden und unspezifischen Befunden sowohl neurogene als auch myopathische Veränderungen beschrieben (Serratrice et al. 1996, Umapathi et al. 2002). Vereinzelt fanden sich auch entzündliche Veränderungen (Hilliquin et al. 1992).

Bislang gibt es nur wenige klinische Studien über myohistologische Befunde der paravertebralen Muskulatur. Wharton et al. (1996) verglichen Muskelbiopsien von 15 Patienten mit zervikaler Spondylose oder rheumatoider Arthritis mit Beteiligung der zervikalen Wirbelsäule mit 23 Patienten ohne degenerative Wirbelsäulenerkrankungen oder neuromuskuläre Erkrankungen. Ziel der Untersuchung war der Nachweis, ob sich muskuläre Veränderungen bei Patienten mit degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen ergeben und ob diese Veränderungen auch zum Krankheitsbild sowie der Pathogenese beisteuern. Beide Gruppen zeigten ähnliche Veränderungen im Sinne von Faser-Atrophien sowie ragged red fibers. Der zervikale paravertebrale Muskel entwickelte mit höherem Alter vermehrt sowohl neurogene als auch myopathische Veränderungen.

Serratrice et al. (1996) biopsierten 8 Patienten mit Bent Spine Syndrom. Sie schätzten kritisch ein, dass durch Muskelfibrose und fettige Veränderungen häufig zu kleine Bereiche mit Muskelgewebe biopsiert werden. Dadurch können Veränderungen, die in der Gesamtheit keine Relevanz haben, überbewertet bzw. verallgemeinert werden. In einigen ihrer Kasuistiken konnte myohistologisch, bedingt durch einen fortgeschrittenen fibrotischen Umbau bzw. fettige Degeneration des Muskels, keine ätiologische Zuordnung mehr erfolgen. Zusätzlich stellt sich die Frage, ob immer die tiefe axiale Muskulatur und nicht der darüber liegende M. trapezius biopsiert wurde (Waclawik et al. 1997, Liao et al. 2007).

Delisle et al. (1993) verglichen Muskelbiopsien von 14 Patienten mit Bent Spine Syndrom und von 20 Patienten mit anderen Erkrankungen im Lumbalbereich wie Diskushernien oder Spinalkanalstenosen. Es waren keine signifikanten histopathologischen Unterschiede zu erkennen. In beiden Gruppen traten mitochondriale Veränderungen sowie targeted fibers und Typ-II-Atrophien auf, die wie von Aniansson et al. (1986) beschrieben, altersbedingt sein könnten. Aniansson et al. (1986) biopsierten 23 Patienten im Alter von 73 bis 83 Jahren sowie 7 Jahre und fanden ähnliche Ergebnisse.

Weder bei unseren Patienten noch bei den in der Literatur (z. B. Suarez et al. 1992, Umaphathi et al. 2002) beschriebenen Fällen sind alle Patienten sowohl paravertebral als auch an einem Extremitätenmuskel biopsiert worden. Zwei unserer 8 Patienten wurden nicht paravertebral biopsiert. Die Biopsie der Extremitätenmuskeln dieser Patienten zeigte myopathische Veränderungen. 4 Patienten wurden nicht im Extremitätenbereich biopsiert. 2 Patienten wurden paravertebral und an einer Extremität biopsiert. Bei einem Patienten waren paravertebral neben neurogenen Veränderungen COX-negative Fasern zu finden, während sich in der Biopsie der Extremitätenmuskeln unspezifische Veränderungen zeigten. Bei dem anderen Patienten fanden sich paravertebral neurogene Veränderungen und an den Extremitäten ein normales myohistologisches Bild (Tab. 7 und 8).

7.6. Molekulargenetisch gesicherte FSHD bei axialer Myopathie

Ein wesentliches Ergebnis dieser Analyse war, dass 2 der Patienten die molekulargenetischen Kriterien für eine FSHD erfüllten. Somit muss die axiale Schwäche als atypisches Symptom einer FSHD angegeben werden.

Das Alter bei Symptombeginn ist unterschiedlich beschrieben. Die Symptome beginnen jedoch meistens in der zweiten Lebensdekade (Tawil et al. 2006). Unsere Patienten zeigten hingegen ein untypisches Manifestationsalter (Tab. 6).

Seitdem der molekulargenetische Nachweis der FSHD möglich ist, wird deutlich, dass das phänotypische Spektrum der FSHD deutlich breiter ist als vermutet. In neueren Studien zeigten sich immer häufiger molekulargenetische Nachweise einer 4q35 Deletion bei Patienten ohne die typische Symptomatik der FSHD. So fanden Felice et al. (2000) die FSHD typische Deletion bei Patienten mit skapulohumeraler Dystrophie, Krasnianski et al. (2003) berichteten von Patienten mit atypischer FSHD und zusätzlichen Symptomen einer chronisch progressiven externen Ophthalmoplegia. Felice et al. (2001) beschrieben Patienten mit einer phänotypischen Gliedergürteldystrophie oder einer asymmetrischen Armschwäche, van der Kooi et al. (2000) fanden Patienten mit einer distalen Myopathie und einer molekulargenetisch gesicherten FSHD. Der klassische Phänotyp, der bei FSHD Patienten mit einer Deletion im 4q35 von Landouzy und Dejerine (1884) beschrieben wurde, ist nicht zwingend für die FSHD. Vielmehr gibt es eine große klinische Heterogenität bei Patienten mit dieser Deletion (Krasnianski et al. 2003, van der Kooi et al. 2000, Felice et al. 2001). Bei 2 unserer 6 Patienten mit prädominanter axialer Schwäche konnte molekulargenetisch eine FSHD gesichert werden. Diese hier beschriebenen Patienten sowie der bisher einzige molekulargenetisch gesicherte Fall (Umapathi et al. 2002) mit axialer Schwäche erweitern in großem Maße das phänotypische Verständnis der FSHD.

7.7. Mitochondriale Myopathien

Eine axiale Muskelschwäche ist für eine mitochondriale Myopathie eher untypisch. Bei einem unserer Patienten fanden sich in der paravertebralen Muskelbiopsie vereinzelt COX-negative Fasern, was auf eine mitochondriale Myopathie hinweisend sein könnte. Finsterer berichtete 2004 von einer 63-jährigen Frau mit einem manifesten Dropped Head bei mitochondrialer Myopathie, die aufgrund COX-negativer Fasern in der histochemischen Färbung des paravertebralen Muskelgewebes diagnostiziert wurde. Dieser Fall ist weder molekulargenetisch oder biochemisch noch adäquat histologisch (Doppelfärbung COX/SDH) gesichert. Nach heutigen Kriterien ist es zweifelhaft, ob in diesem Fall eine mitochondriale Myopathie vorlag. Ebenso ist eine mitochondriale Myopathie bei unserem Patienten (2) aufgrund einzelner COX-negativer Fasern fraglich, jedoch nicht auszuschließen. Allerdings sprechen der negative Laktat-Ischämie-Test sowie die nicht signifikant erhöhten Deletionen auf der mitochondrialen DNA gegen diese Diagnose. Vielmehr ist es möglich, dass vereinzelte COX-negative Fasern, wie z. B. bei der Einschlusskörpermyositis beschrieben (Oldfors et al. 2006), ein unspezifisches Begleitphänomen einer axialen Myopathie sind.

7.8. Dystonien

Reichel et al. (2001) fanden 4 Patienten mit dem Erscheinungsbild einer axialen Myopathie/Kamptokormie, jedoch klinischen und elektromyographischen Zeichen einer segmentalen Bauchwanddystonie. Die paravertebrale Muskulatur war sowohl klinisch als auch elektromyographisch unauffällig.

Einer unserer Patienten erfüllte die klinischen Kriterien einer axialen Myopathie, jedoch fanden sich weder laborchemisch, elektromyographisch oder bildgebend noch in der Muskelbiopsie Hinweise auf eine Myopathie. Zusätzliche Bewegungsstörungen unter Einschluss der Bauchwand lassen annehmen, dass bei diesem Patienten eher eine dystone Komponente als eine axiale Myopathie vorlag, wie auch bei Reichel et al. (2001) oder Shaheda et al. (2005) beschrieben. Obgleich die Atrophien und

Paresen der paravertebralen Muskulatur Zweifel an der alleinigen extrapyramidalen Ursache lassen.

Auch bei einem weiteren Patienten lag eine Bewegungsstörung vor, bei der eine extrapyramidale Dystonie ursächlich sein könnte, allerdings fand sich hier ein eindeutig myopathisches EMG, was wiederum für eine axiale Myopathie sprechen könnte.

7.9. Altersbedingte Veränderungen

Alternativ zu der Hypothese, dass es sich bei dem Dropped Head und Bent Spine Syndrom um eine eigenständige Erkrankung handelt, versuchten Katz et al. (1996) die Veränderungen durch eine erhöhte Anfälligkeit der paravertebralen Muskulatur auf Überbeanspruchung und altersabhängigen Verlust der Gewebselastizität zurückzuführen. Zusätzlich können eine chronische Dehnung sowie eine Denervation der paraspinalen Muskulatur durch degenerative Spinalerkrankungen (Umapathi et al. 2002) oder eine altersbedingte Atrophie mit Kompression der posterioren Spinalnerven mitverantwortlich sein. Der Alterungsprozess kann allein die paraspinalen Muskeln betreffen (Grimby et al. 1983). Jedoch zeigen Laroche et al. (1995), dass die altersbedingte oder durch neurologische Erkrankungen bedingte Atrophie im Gegensatz zu der Atrophie bei Bent Spine und Dropped Head zentrifugal um den hinteren Wirbelbogen gelegen ist. Bei unseren 4 Patienten, bei denen eine axiale Myopathie als Ursache für die axiale Schwäche angenommen wurde, liegt bei 2 Patienten das Manifestationsalter unter 50 Jahren (Tab. 6), sodass es schwer fällt, hier ursächlich altersbedingte Veränderungen zu sehen. Zusätzlich fanden Laroche et al. (1995) in der Muskelbiopsie ihrer Patienten hochgradig fibrotisches, fettig umgebautes Gewebe, das nicht als altersbedingter Umbau gewertet werden kann. Auch wir fanden hochgradig umgebautes Gewebe in der Muskelbiopsie, welches eine altersbedingte Veränderung unwahrscheinlich macht.

7.10. Dropped Head und Bent Spine im Sinne einer axialen Myopathie

Aufgrund unserer Ergebnisse und der Literatur gehen wir davon aus, dass bei 4 unserer Patienten eine axiale Myopathie im Sinne einer primären spätmanifesten Myopathie, die hauptsächlich die paravertebrale Muskulatur betrifft, Ursache des Bent Spine und des Dropped Head ist. Das myopathische EMG, die erhöhten CK Werte sowie die fettig degenerierte paravertebrale Muskulatur im MRT decken sich mit den Ergebnissen von Mahjneh et al. (2002). Nach unseren Ergebnissen müssen die Charakteristika einer axialen Myopathie nach Mahjneh et al. (2002) (Tab. 3) modifiziert werden. So ist die Muskelschwäche prädominant im Bereich der paravertebralen Muskulatur, eine leichte Beteiligung anderer Muskeln ist jedoch nicht auszuschließen. Auch die ausschließlich myopathischen Veränderungen in der paravertebralen Muskelbiopsie sind zu relativieren. Unsere Ergebnisse zeigen, dass gerade in der paravertebralen Muskelbiopsie ein buntes Bild an histologischen Veränderungen vorliegt. Dies ist sicherlich teilweise durch das häufige Auftreten von Wurzelkompressionssyndromen mit neurogenen Veränderungen paravertebral zu erklären. Bislang gibt es noch keine relevanten myohistologischen Daten, die die paravertebrale Muskulatur betreffen.

Es ist zu postulieren, dass neben dem ätiologisch heterogenen Krankheitsbild des Bent Spine und Dropped Head auch eine primär axiale Myopathie mit prädominanter axialer Schwäche als nosologische Entität existiert.

8. Zusammenfassung

Das Dropped Head und das Bent Spine bzw. die Kamptokormie sind durch eine ausgeprägte Kyphose im zervikalen und thorakolumbalen Bereich der Wirbelsäule charakterisiert, die im aufrechten Stand besonders ausgeprägt ist und in der Horizontalen fast vollständig verschwindet. Beide Symptome manifestieren sich hauptsächlich im höheren Lebensalter.

Eine isolierte Kamptokormie/Bent Spine sowie ein Dropped Head können mit einer ganzen Reihe verschiedener Erkrankungen assoziiert sein. Sie können sekundär bei verschiedenen Erkrankungen, besonders bei Myasthenia gravis, ALS, Parkinson, Polymyositis zu finden sein. Es ist allerdings schwierig die Diagnose zu stellen, wenn ein Bent Spine oder ein Dropped Head isoliert auftreten.

Die Pathogenese und Ätiologie bei isoliertem Bent Spine und Dropped Head, bei der keine Grunderkrankung gefunden werden kann, wird kontrovers diskutiert. Anfänglich wurde hauptsächlich eine psychogene Erkrankung postuliert.

Im Gegensatz zu skelletalen Erkrankungen führen Bent Spine und Dropped Head zu einer nicht fixierten Kyphose, die durch passive Dehnung überwunden werden kann. In der Literatur werden in den letzten Jahren immer wieder ältere Patienten mit einer hauptsächlich die paravertebrale Muskulatur betreffenden Schwäche ohne ätiologische Zuordnung beschrieben (z. B. Suarez et al. 1992, Bleck et al. 1993, Katz et al. 1996, Serratrice et al. 1996, Jaster et al. 1997, Waclawik et al. 1997, Karbowski et al. 1999, Kücken et al. 2005).

Bei 4 unsere 8 Patienten haben sich deutliche Hinweise gezeigt, dass es sich hier um eine paravertebral lokalisierte Myopathie handelt. Die Ergebnisse stimmen zum großen Teil mit den Ergebnissen von Mahjneh et al. (2002) überein. Neben erhöhten CK-Werten wurden elektromyographisch myopathische Muster, bildgebend fettig degenerierte paravertebrale Muskulatur und in der paravertebralen Muskelbiopsie ein buntes histologisches Bild gefunden.

Desweiteren konnte in der vorliegenden Arbeit die heterogene Ätiologie der axialen Schwäche mit Dropped Head und Bent Spine/Kamptokormie bestätigt werden.

Es zeigte sich als wesentliches Ergebnis der Analyse bei 2 unserer Patienten mit prädominanter Schwäche der axialen Muskulatur molekulargenetisch eine für die FSHD typische Deletion auf Chromosom 4. Dieses Symptom ist für die FSHD untypisch und noch nicht im Detail beschrieben worden, was die phänotypische Heterogenität der FSHD unterstreicht.

Bei einem Patienten konnten wir keine eindeutigen Hinweise auf eine Myopathie als Ursache der Kamptokormie finden. Aufgrund einer dystonen Bewegungsstörung muss eine Dystonie in Betracht gezogen werden. Die CK war nicht erhöht, das paravertebrale MRT und das paravertebrale EMG zeigten einen Normalbefund. Die paravertebrale Muskelbiopsie ergab unspezifische Veränderungen, die nicht näher zu klassifizieren waren. Hier muss offen bleiben, ob es sich um eine Myopathie handeln könnte.

Bei einem Patienten mit klinisch axialer Schwäche kann die Möglichkeit einer mitochondrialen Beteiligung aufgrund COX-negativer Fasern in der paravertebrale Muskelbiopsie nicht sicher ausgeschlossen werden.

Es bleibt problematisch, aus dem fehlenden Nachweis anderer Krankheitsbilder eine eigenständige Erkrankung zu postulieren, denn es besteht immer die Möglichkeit, dass sich Erkrankungen diagnostisch (noch) nicht eindeutig nachweisen lassen. Dennoch sprechen die Analyse der eigenen Kasuistiken in Zusammenschau mit der Literatur dafür, dass neben den ätiologisch heterogenen Krankheitsbildern, die sich klinisch auch mit einer prädominanten axialen Muskelschwäche präsentieren, eine eigenständige axiale Myopathie existiert. Ob diese Gruppe wirklich monogen determiniert ist, kann zum gegebenen Zeitpunkt nicht endgültig geklärt werden.

9. Literaturverzeichnis

Annianson A, Medberg M, Henning GB, Grimby G: Muscle morphology, enzymatic activity and muscle strength in the elderly men: a follow-up study. *Muscle Nerve* 9 (1986) 585-591

Askmark H, Eeg-Olofsson K, Johansson A, Nilsson P, Olsson Y, Aquilonius S: Parkinsonism and neck extensor myopathy: a new syndrome or coincidental findings? *Arch neurol* 58 (2001) 232-237

Askmark H, Olsson Y, Rossitti S: Treatable dropped head syndrome in hypothyroidism. *Neurology* 55 (2000) 896-897

Astudillo L, Hollington L, Game X, Benyoucef A, Boladeras A, Delise M, Simonetta-Moreau M: Cervical dystonia mimicking dropped-head syndrome after radiotherapy for laryngeal carcinoma. *Clin Neurol Neurosurg* 106 (2003) 41-43

Azher S, Jankovic J: Camptocormia, pathogenesis, classification, and response to the therapy. *Neurology* 65 (2005) 355-358

Baquis GD, Moral L, Sorrell M: Neck extensor myopathy: a mitochondrial disease. *Neurology* 48 (1997) A443

Biran I, Cohen O, Diment J, Peyser A, Bahnhof R, Steiner I: Focal steroid responsive myositis causing dropped head syndrome. *Muscle Nerve* 22 (1999) 769-771

Bleck TP: Dropped head syndrome. *Neurology* 43 (1993) 846

Brucki S, Nitrini R: Camptocormia in Alzheimer's disease: an association? *Mov Disord* 23 (2008)156-157

D'Amico A, Halilogulu G, Richard P, Talim B, Maugendre S, Ferreira A, Guicheney P, Menditto I, Benedetti S, Bertini E, Bonne G, Topaloglu H: Two patients with dropped head syndrome due to mutations in LMNA or SEPN1 genes. *Neuromuscul Disord* 15 (2005) 521-524

Delisle M, Laroche M, Dupont H, Rochaix P, Rumeau J: Morphological analyses of spinal muscles: comparison of progressive lumbar kyphosis (camptocormia) and narrowing of lumbar canal by discprotrusion. *Neuromuscul Disord* 3 (1993) 579-582

Deutekom JC van, Wijmenga C, Tienthoven ES van, Gruter AM, Hewitt JE, Padberg GW, Ommen GJ van, Hofker MH, Frants RR: FSHD associated DNA rearrangements are due to deletions of integral copies of a 3.2 kb tandemly repeated uni. *Hum Mol Genet* 2 (1993) 3037-2042

Djaldetti R, Mosberg-Galili R, Sroka H, Merims D, Melamed E: Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease: characterization and possible pathogenesis of an unusual phenomenon. *Mov Disord* 14 (1999) 443-447

Duman I, Baklaci K, Tan AK, Kalyon TA: Unusual case of camptocormia triggered by lumbar-disc herniation. *Clin Rheumatol* 27 (2008) 525-527

Ehrenstein MR, Stoll T, Edwards JC: Not all stoops are due to osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 55 (1996) 21-23

Felice KJ, Moore SA: Unusual clinical presentation in patients harboring the facioscapulohumeral dystrophy 4q35 deletion. *Muscle Nerve* 24 (2001) 352-356

Felice KJ, North WA, Moore SA, Mathews KD: FSH dystrophy 4q35 deletion in patients presenting with facial-sparing scapular myopathy. *Neurology* 54 (2000) 1927-1931

Finisterer J: Dropped head syndrome in mitochondriopathy. *Eur Spine J* 13 (2004) 652-656

Fitzsimons RB: Facioscapulohumeral dystrophy: the role of inflammation. *Lancet* 344 (1994) 902-903

Friedman JH: Episodic camptocormia in PD Letter of the Editor, *Mov Disord* 16 (2001) 1201

Friedman Y, Paul JT, Turley J, Hazrati LN, Munoz D: Axial myopathy due to primary amyloidosis. *Muscle Nerve* 26 (2007) 542-546

Goldfarb LG, Gajdusek DC: Viljuisik encephalomyelitis in the lakut people of Siberia. *Brain* 115 (1992) 961-978

Gomez E, Drooby A: Camptocormia in a case of manic-depressive disorder. *Psychosomatics* 28 (1987) 592-595

Gourie-Devi M, Laini A, Sandhya S: Early or late appearance of "dropped head syndrome" in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosurg Psychiatrie* 74 (2003) 683-686

Grimby G, Saltin B: The ageing muscle. *J Clin Pathol* 3 (1983) 209-218

Grob D, Brunner NG, Namba T: The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann NY Acad Sci* 377 (1981) 652-669

Heffner RR, Barron SA: Polymyositis beginning as a focal process. *Arch Neurol* 38 (1981) 439-442

Hilliquin P, Menkès CJ, Laoussadi S, Job-Deslandre C, Serratrice G: Camptocormia in the elderly. A new entity by paravertebral muscle involvement? *Rev Rhum Mal Osteoartic* 59 (1992)169-175

Hoffman D, Gutmann L: The dropped head syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *Muscle Nerve* 17 (1994) 808-810

Holler I, Dirnberger G, Pirker W, Auff E, Gerschlager W: Camptocormia in idiopathic Parkinson's disease: 123 β -CIT SPECT and clinical characteristics. *Eur Neurol* 50 (2003) 118-120

Hund E, Heckel R, Goebel H, Meinck H: Inclusion body myositis presenting with isolated erector spinae paresis. *Neurology* 45 (1995) 993-995

Inzelberg R, Hattori N, Nisipeanu P, Abo Mouch S, Blumen S, Carasso R, Mizuno: Camptocormia, axial dystonia, and parkinsonism: Phenotypic heterogeneity of a parkin mutation. *Neurology* 60 (2003) 1393-1394

Jaster JH, Bertorini T, Swims M, Dohan F, Menke P, Bescke T, Mönkemüller K: Dropped head syndrome. *Neurology* 48 (1997) 551-552

Karbowski K: The old and the new camptocormia. *Spine* 24 (1999) 1494-1498

Karras D, Vassilakos J, Kassimos D: Camptocormia or cormoptosis? The ethymology of the word. *Ann Rheum Dis* (1996) 858

Katz J, Wolfe G, Burns D, Bryan W, Fleckenstein J, Barohn R: Isolated neck extensor myopathy: a common cause of dropped head syndrome. *Neurol* 46 (1996) 917-921

Kawaguchi A, Miyamoto K, Sakaguchi Y, Nishimoto H, Kodama H, Ohara A, Hosoe H, Shimizu K: Dropped head syndrome associated with cervical spondylotic Myelopathy. *J Spinal Disord Tech* 17 (2004) 531-534

Kiuru S, Livanainen M: Camptocormia, a new side effect of sodium valproate, *Epilepsy Res* 1(1987) 254-257

Kooi AJ van der, Visser MC, Rosenberg N, Berg-Vos van den R, Wokke JH: Extension of the clinical range of facioscapulohumeral dystrophy: report of six cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69 (2000) 114-116

Krasnianski M, Eger K, Neudecker S, Jakubiczika S, Zierz S: Atypical Phenotypes in Patients with Facioscapulohumeral muscular Dystrophy 4q35 Deletion. Arch Neurol 60 (2003) 1421-1425

Kryzhanovskii GN, Atadzhanov MA, Voronina TA, Nerobkova LN: Features of the parkinsonian syndrome induced experimentally by a deficit of nigrostriatal dopamine and stimulation of cholinergic neurons of the caudate nuclei. Neurosci Behav Physiol 24 (1994) 485-488

Kücken D, Knop K, Vogel P: Bent Spine- und Dropped Head Syndrom: Myopathologisches Spektrum der axialen Myopathie. Aktuelle Neurologie Supplement 4 (2005) 199

Lange DJ, Fetell MR, Lovelace RE et al. The floppy head syndrome. Ann Neurol 20 (1986) 133

Laroche M, Ricq G, Delisle M, Campech M, Marque P: Bent spine syndrome: Computed tomographic study and isokinetic evaluation. Muscle Nerv 25 (2002) 189-193

Laroche M, Delisle M, Aziza R, Lagarrigue J, Mazieres B: Is Camptocormia a primary muscular disease? Spine 20 (1995) 1011-1016

Liao JP, Waclawik AJ, Lotz BP, Salamat SM, Beinlich BR, Brooks BR: Myopathic dropped head syndrome: an expanding clinicopathological spectrum. Am J Phys Med Rehabil 86 (2007) 970-976

Lomen-Hoerth C, Simmons M, Dearmond S, Layzer R: Adult onset nemaline myopathy: Another cause of dropped head. Muscle Nerve 22 (1999) 1146-1150

Luque FA, Rosenkilde C, Valsamis M, Danon MJ: Inclusion body myositis (IBM) "presenting as the dropped head syndrome" (DHS) (Abstract) Brain Pathol 4 (1994) 568

Mahjneh I, Marconi G, Paetau A, Saarinen A, Salmi T, Somer H: Axial Myopathie - an unrecognised entity. *J Neurol* 249 (2002) 730-734

Martin JP: Curvature of the spine in post-encephalic parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28 (1965) 395-400

Martin JP: The globus pallidus in post-encephalitic Parkinsonism. *J Neurol Sci* 2 (1965) 344-365

Maruyama T, Hanyu N, Maruyama K, Takeda S, Yanagisawa N, Nonaka I: Clinical and pathological studies on two patients with adult-onset nemaline myopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 30 (1990) 738-744

Miller R, Forbes J: Camptocormia. *Mil Med* 155 (1990) 561-564

Munsat TL, Cancilla P: Polymyositis without inflammation. *Bull LA Neurol Soc* 39 (1974) 113-120

Nalini A, Ravishankar S: Dropped head syndrome in syringomyelia: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 (2005) 290-291

Nieves AV, Miyasaki JM, Lang AE: Acute onset dystonic camptocormia caused by lenticular lesion. *Mov Disord* 16 (2001) 177-180

Oerlemans WGH, de Visser M: Dropped head syndrome and bent spine syndrome: two separate clinical entities or different manifestations of axial myopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65 (1998) 258-259

Okamiya S, Ito H, Saito T, Kowa H, Torri J: A case of isolated neck extensor myopathy with parkinsonism. *Rinsho Shinkeigaku* 37 (1997) 393-396

Oldfors A, Moslemi AR, Jonasson L, Ohlsson M, Kollberg G, Lindberg C: Mitochondrial abnormalities in inclusion-body myositis. *Neurology* 24 (2006) 49-55

Padberg GW, Lunt PW, Koch M, Fardeau M: Facioscapulohumeral muscular dystrophy. In: Emery AEH, ed. Diagnostic Criteria for Neuromuscular Disorders. 2nd ed. London, England: Royal Society of Medicine Press (1997) 9-16

Pearce J: A note of bent spines: camptocormia and head ptosis. Eur Neurol 53 (2005) 103-105

Petiot P, Vial C, de Saint JF, et al.: Dropped head syndrome: diagnostic discussion apropos of 3 cases. Rev Neurol 153 (1997) 251-255

Pérez-Sales P: Camptocormia. Br J Med Psychiatry 157 (1990) 765-767

Quinn N: Disproportionate antecollis in multiple system atrophy. Lancet 15 (1989) 844

Reichel G, Kirchhöfer U, Stenner A: Kamptokormia - eine segmentale Dystonie. Vorschlag einer neuen Definition für eine alte Krankheit. Nervenarzt 72 (2001) 281-285

Ricq G, Laroche M: Acquired lumbar kyphosis caused in adults by primary paraspinal myopathy findings, and outcomes in a cohort of 23 patients. Joint Bone Spine 67 (2000) 528-532

Riggs JE, Bodensteiner JB, Schochet SS: The dropped head sign: an unusual presentation of congenital myopathy. J Child Neurol 9 (1994) 330-331

Rockwood C, Eilert R: Camptocormia. J Bone Joint Surg 51 (1969) 553-556

Rodolico C, Messina S, Toscano A, Vita G: Axial myopathy in myasthenia: a misleading cause of dropped head. Muscle Nerve 29 (2004) 329-331

Rodolico C, Toscano A, Benvenga S, Mazzeo A, Bartolone S, Bartolone L, Girlanda P, Monici MC, Migliorato A, Trimarchi F, Vita G: Myopathy as the persistently isolated symptomatology of primary autoimmune hypothyroidism. *Thyroid*. 8 (1998) 1033-1038

Rose M, Levin K, Griggs R: The dropped head plus syndrome: quantitation of response to corticosteroids. *Muscle Nerve* 22 (1999) 115-118

Rosen JC, Frymoyer JW: A review of camptocormia and an unusual case in the female. *Spine* 10 (1985) 325-327

Lomen-Hoerth C, Simmons, Dearmond S, Layzer R: Adult onset nemaline myopathy: Another cause of dropped head. *Muscle Nerve* 22 (1999) 1146-1150

Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A: Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 60 (2003) 1978-1980

Schranz C und Meinck HM: Primäre neurogene und myogene Störungen der Körperhaltung, *Orthopäde* 33(2004) 583-590

Scola R, Lin K, Iwamoto F, Arruda W, Werneck L: Ankylosing spondylitis and central core disease: case report. *Arq Neuro-Psiquiatr* 61 (2003) 687-690

Serratrice G, Pouget J, Pellissier J: Bent spine syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60 (1996) 51-54

Shaheda N, Azher S, Jankovic J: Camptocormia, Pathogenesis, classification, and response to the therapy. *Neurology* 65 (2005) 355-358

Suarez G, Kelly J: The dropped head syndrome. *Neurol* 42 (1992) 1625-1627

Swash M: Dropped head and bent spine syndromes: axial myopathies? *The Lancet* 352 (1998) 758

Thomas NST, Wiseman K, Spurlock G, MacDonald M., Ustek D, Upadhyaya M: A large patient study confirming that facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) disease expression is almost exclusively associated with an FSHD locus located on a 4qA-defined 4qter subtelomere. *J Med Genet* 44 (2007) 215-218

Umapathi T, Chaudhry V, Cornblath D, Drachman D, Griffin J: Head drop and Camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 (2002) 1-7

Upadhyaya M, Maynard J, Rogers MT, Lunt PW, Jardine P, Ravine D, Harper PS: Improved molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): validation of the differential double digestion for FSHD. *J Med Genet* 34 (1997) 476-479

Vandyke DH, Griggs RC, Markesbery W, Dimauro S: Hereditary carnitine deficiency of muscle. *Neurology* 25 (1975) 154-159

Vielhaber S, Jakubiczka S, Schröder JM, Sailer M, Feistner H, Heinze HJ, Wieacker P, Bettecken T: Facioscapulohumeral muscular dystrophy with EcoRI/BlnI fragment size of more than 32 kb. *Muscle Nerve* 25 (2002) 540-548

Waclawik AJ, Lotz BP, Beinlich BR, Brooks BR: Dropped head syndrome. *Neurology* 48 (1997) 551

Wharton SB, Chan KK, Pickard JD, Anderson JR: Paravertebral muscles in disease of the cervical spine, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 (1996) 461-465

Wolfe GI, Bank WK: Pseudokyphosis in motorneuron disease corrected by the „pocket sign“ (Abstract). *Muscle Nerve* 17 (1994) 1091

Yoshiyama Y, Takama J, Hattori T: The dropped head sign in parkinsonism. *J Neurol Sci* 167 (1999) 22-25

Zwecker M, Iancu I, Zeilig G, Ohry A: Camptocormia: a case of possible paraneoplastic aetiology. *Clin Rehab* 12 (1998) 157-160

Thesen

1. Die Begriffe Kamptokormie bzw. Bent Spine und Dropped Head beschreiben eine thorakolumbale oder zervikale Neigung des Oberkörpers. Sie sind durch eine Schwäche der paraspinalen Muskulatur mit einer verstärkten Beugung des Rumpfes oder durch eine verstärkte Aktivierung der Bauchmuskulatur/anterioren Halsmuskulatur bedingt.
2. Eine Vielzahl neurologischer, psychiatrischer und internistischer Erkrankungen wie Myasthenia gravis, Amyotrophe Lateralsklerose, Polymyositis, M. Parkinson, Myopathien oder Dystonien gehen mit einem Bent Spine und Dropped Head einher.
3. Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, mit Hilfe einer retrospektiven Analyse von 8 Patienten mit isolierter oder prädominanter axialer Schwäche und der kontrovers diskutierten Literatur zu eruieren, ob das Bent Spine- und Dropped Head Syndrom tatsächlich Manifestationen einer eigenständigen axialen Myopathie sind.
4. Neben der typischen fazioskapulohumeralen Beteiligung bei FSHD gibt es Patienten mit einer phänotypischen axialen Myopathie im Rahmen einer molekulargenetisch gesicherten FSHD.
5. Bent Spine und Dropped Head können durch eine eigenständige axiale Myopathie verursacht sein. Dafür sprechen die eigenen Ergebnisse sowie die von Mahjneh et al. (2002) erhobenen Daten.
6. Die axiale Myopathie ist charakterisiert durch eine progressive Schwäche der paravertebralen Muskulatur, laborchemisch erhöhte CK-Werte, fettig atrophische Veränderungen der paravertebralen Muskulatur in der Bildgebung, myopathische Veränderungen im EMG sowie ein buntes histologisches Bild in der paravertebralen Muskelbiopsie.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. S. Zierz für die Überlassung des Themas sowie für die kritische Diskussion dieser Arbeit.

Ich danke

- Frau Dr. K. Traufeller für ihre sachkundige Beratung und Betreuung,
- Frau Dr. K. Eger, Herr Dr. M. Deschauer und Herr Dr. S. Neudecker für Ihre Interesse und Ihre Unterstützung bei der Zusammenstellung des Patientenkollektives,
- Prof. Dr. S. Kösling für die Unterstützung bei der Reevaluation des radiologischen Bildmaterials,
- meiner Familie insbesondere meinen Eltern und Großeltern sowie meinen Freunden, für ihre Unterstützung und ihren Rückhalt während der Entstehung dieser Arbeit,
- den Gutachtern.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Julia Anika Hobohm
Geburtsdatum: 28.10.1980
Geburtsort: Mainz
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

08/1987 – 07/1991 Sankt-Marien-Grundschule, Alzey
08/1991 – 06/2000 Elisabeth-Langgässer-Gymnasium, Alzey

Medizinische Ausbildung

10/2001 – 11/2007 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
11/2007 Abschluss des Medizinstudiums mit dem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)

Praktisches Jahr

08/2006 – 07/2007 Universitätsklinik und Poliklinik für Pädiatrie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Chefarzt Prof. D. Körholz
Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Schweiz, Chefarzt Prof. J. H. Beer
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Babara, Halle, Chefarzt Dr. W. Asperger

Beruflicher Werdegang

Seit 5/2008 Assistenzärztin am Klinikum Worms, Abteilung für Pädiatrie, Prof. H. Skopnik

Alzey, den 30.12.2009

gez. Julia Hobohm

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 16 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Publikationen

Auszüge aus der Arbeit wurden nicht veröffentlicht.

Frühere Promotionsversuche

Ich bestätige, dass ich bisher keine Promotionsversuche durchgeführt habe.

Alzey, den 30.12. 2009

gez. Julia Hobohm