

Toxische Myopathien

Heinz Reichmann, Janet Schmiedel und Jochen Schäfer

Epidemiologie, Klinik

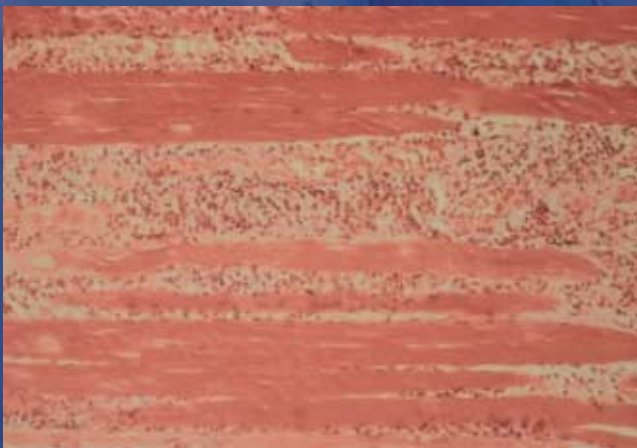
Toxische Myopathien können durch Toxine, Nahrungsmittel und Medikamente ausgelöst werden. Die Diagnosestellung ist einfach, falls nach Ansetzen eines neuen Medikamentes eine proximale Muskelschwäche und eine Erhöhung von Muskelenzymen auftritt. Sie ist dann schwierig, wenn der zu beratende Patient eine umfangreiche Medikamentenliste mitbringt, wobei man meist bei den zuletzt angesetzten Medikamenten fündig werden wird. Der häufigste Grund für eine toxische Myopathie ist die chronische Alkoholkrankheit, die in einem hohen Prozentsatz nicht nur zu einer akuten Myopathie, sondern auch zu einer chronischen Neuropathie und Myopathie führen kann, die dann für die Muskelatrophie bei chronischen Trinkern verantwortlich ist. Derzeit sind ca. 120 Medikamenten- oder Toxin-induzierte toxische Myopathien beschrieben, so dass wir an dieser Stelle nur die wichtigsten diskutieren werden.

Typische klinische Verdachtsmomente für das Vorliegen einer toxischen Myopathie sind de-

ren Auftreten bei bisher Muskelgesunden, das Vorliegen einer Latenz zwischen Auftreten von Muskelsymptomen und der Einnahme eines neuen Medikamentes oder die Exposition für ein Gift, fehlende Familien- oder persönliche Anamnese für neuromuskuläre Erkrankungen sowie die meist eintretende Symptomverbesserung nach Absetzen des Medikamentes oder dem Ende der Gift-Exposition. Es liegt nahe, dass die rasche Diagnose einer toxischen Myopathie wichtig ist, um bleibende Schäden zu vermeiden und noch rechtzeitig eine Erholung des Muskels zu ermöglichen.

In der Regel entwickeln Patienten mit toxischer Myopathie eine proximale schmerzhafteste Muskelschwäche mit Erhöhung der Creatin-Kinase im Serum. Häufig sind auch eine Muskelsteifheit und diskrete Myoglobinurie zu finden. Der Beginn kann von akut bis subakut sein und in ein chronisches Leiden einmünden. Vielfach findet sich in der Muskelbiopsie eine Nekrose.

Abbildung 1:
Muskellängsschnitt (10 mm) eines
Patienten mit L-Tryptophan-induzierter
eosinophiler toxischer Myopathie.
Hämatoxylin-Eosin-Färbung.



Toxin-induzierte Myopathien

Einen Überblick über die Toxin-induzierten Myopathien gibt Tabelle 1, wobei hier auch noch Drogen aufgeführt sind, die zu einer toxischen Myopathie führen können.

Rapsöl-Syndrom

In den letzten Jahrzehnten führten insbesondere zwei mit entzündlichen Veränderungen der Muskulatur einhergehende Epidemien zur umfangreichen Berichterstattung in der Presse, bis deren Genese sich als toxisch-bedingt herausstellte. Anfang der 80er Jahre erkrankten viele Urlauber und Einwohner in Spanien an akuter Muskelschwäche insbesondere der Atemwege. Die Patienten hatten starke Muskelschmerzen, Hautveränderungen wie bei Sklerodermie, Taubheitsgefühl der Extremitäten und boten in der Muskulatur eine eosinophile Entzündung. Insgesamt erkrankten 20.000 Menschen und 330 starben an der Folge von mit Anilin denaturiertem Rapsöl, das als Speiseöl verwendet worden war. In den Muskeln konnten vaskulitische Veränderun-

gen und eine hohe Eosinophilie (eosinophile Granulozyten) als Hauptbefunde festgestellt werden. Durch die entzündlichen Auftreibungen der Muskelgefäße kam es zu einer verringerten Versorgung der Muskelfasern mit Sauerstoff, Fetten, Glukose und anderen Nährstoffen, woraus die beobachtete Atrophie rührte. Ähnlich wie bei den autoimmun-bedingten Myositiden kam es auch zu entzündlichen Veränderungen der Nervengefäße, so dass das EMG dem bei Myositis beobachteten mit Spontanaktivität (Neuropathie) und myogenem Muster (Myopathie) sehr ähnlich war.

Eosinophilie-Myalgie-Syndrom

Die zweite fast epidemische toxische Muskelkrankheit resultierte aus der Verunreinigung eines L-Tryptophan-haltigen Medikamentes durch eine japanische Pharmafirma. Patienten, die dieses L-Tryptophan zu sich genommen hatten, entwickelten eine eosinophile schmerzhaft toxische Myopathie (Abbildung 1) mit mehr als 2000 Eosinophilen/mm³ im Blut, Myalgie und Hautveränderungen. Zunächst hatte man angenommen, dass L-Tryptophan, das damals als Schlaf- und Beruhigungsmittel

Tabelle 1:
Toxine und Drogen-induzierte Myopathien.

Schlangengift

Rapsöl-Syndrom (toxic oil syndrome)

L-Tryptophan-assoziiertes Eosinophilie-Myalgie-Syndrom

Organophosphate

PCP

Toluol

Äthanol

akute Rhabdomyolyse

chronische schmerzlose proximale Myopathie

Amphetamine (Phencyclidin)

Heroin

Kokain

sowie für Patienten mit zerebellären Erkrankungen verwendet worden war, bei genetisch Prädisponierten zu einer allergischen Reaktion führe. Glücklicherweise wurde die Annahme allerdings nicht bestätigt, so dass heute L-Tryptophan wieder bedenkenlos verschrieben werden kann.

Medikamenten-induzierte Myopathien

Die Liste der Medikamenten-induzierten Myopathien (Tabelle 2) wird ständig größer und ist für den Arzt sicherlich von hoher Relevanz, nicht zuletzt nach den Diskussionen um die Lipidsenker.

Lipidsenker

Der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Lovastatin führt in bis zu 0,5 % der Patienten zu einer toxischen Myopathie. Besonders risikoreich ist sein Einsatz zusammen mit Gemfibrozil (10 % toxische Myopathien) oder Cyclosporin (30 % toxische Myopathien).

Ist eine Kombination zwischen Fibraten und Statinen notwendig, sollten Gemfibrozil und Lovastatin vermieden werden.

Wie es bei Einnahme dieses Präparates zur nekrotisierenden Myopathie kommt, ist nach wie vor unklar, wenngleich gezeigt werden konnte, dass Lovastatin durch Hemmung der Ubiquinon-Synthese den Coenzym Q₁₀-Spiegel im Muskel senkt. Manche Patienten könnten so die beschriebenen Kardiomyopathien entwickelt haben. Bei gleichzeitiger Applikation dieser Medikamente wird in der Literatur von einem 30%igen Risiko einer Rhabdomyolyse ausgegangen.

Die Lovastatin-behandelten Patienten entwickelten mit einer Latenz von meist wenigen Wochen Myalgien und CK-Erhöhungen bis zu 2000 Units/l. Wurde dann nicht die richtige Diagnose gestellt und Lovastatin abgesetzt, kam es zu schwerwiegenden Rhabdomyolyse mit ernsthaften Nierenproblemen. Bei ei-

Tabelle 2:
Medikamenten-induzierte Myopathien (Auswahl) und deren mögliche Verursacher.

Inflammatorische Myopathien

D-Penicillamin

Procainamid

Phenytoin

Streptokinase

Carbimazol

Schmerzhafte nekrotisierende Myopathien

Epsilon-Aminocapronsäure

Megadosis an Vitamin E

Etretinat (Vitamin A)

Lipidsenker

Vakuoläre Myopathie

Amiodaron

Chloroquin und Derivate

Mitochondriale Dysfunktion

Zidovudin

Germanium

Didanosin

Hypokaliämie-induzierende Medikamente

Diuretika

Laxantien

Lakritze

Amphotericin B

Vakuoläre Myopathien mit membranbegrenzten Einschlüssen ("myeloid bodies")

Colchizin

Vincristin

Kortikosteroide

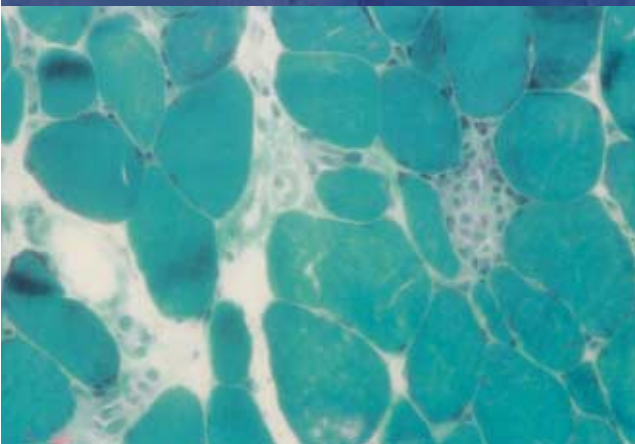
Emetin

**Tabelle 3:
HIV-Infektion und Myopathie.**

- 1. Falls der Patient lange Zeit Zidovudin eingenommen hat: Absetzen von Zidovudin und über 4 – 8 Wochen beobachten.**
 - 2. Wenn keine Besserung eintritt, sollte eine Muskelbiopsie vorgenommen werden. Finden sich dort inflammatorische Veränderungen, sollte entsprechend den Richtlinien einer Polymyositis behandelt werden.**
 - 3. Falls der Patient myopathische Zeichen entwickelt und kein Zidovudin einnimmt, sollte eine antivirale Therapie angewendet werden, da bei einigen Patienten auch ohne Immunsuppressiva eine Besserung eintritt.**
 - 4. Falls der Patient eine akute fulminante Myalgie oder Muskelschwäche entwickelt, sollte eine Muskelbiopsie vorgenommen werden. Opportunistische Infektionen nicht übersehen!**
- nach Pascuzzi, 1998**

nigen Patienten sahen wir in der Muskelbiopsie Fasernekrosen und Makrophagen, nicht aber Entzündungszellen. Diese Beobachtungen führten dazu, dass in der Grundlagenforschung mittlerweile Lovastatin als ein Modell für toxische Myopathien verwendet wird (Ratten-Modell). Die neuen Statine weisen signifikant weniger häufig Muskelprobleme auf, wobei auch unter Simvastatin einige schwere to-

**Abbildung 2:
Muskelquerschnitt mit Fasernekrosen bei Statin-induzierter Myopathie. Gomori-Trichrom-Färbung.**



xische Myopathien beschrieben wurden. Die Firma Bayer entschied sich nach einer Reihe von Todesfällen, die bei Patienten mit Cerivastatin aufgetreten waren (bei früher Applikation der Höchstdosis von 0,8 mg (USA) oder 0,4 mg/d (D)), diesen Lipidsenker vom Markt zu nehmen. In Deutschland wurde von über 70 Patienten mit Rhabdomyolysen berichtet, von denen vier zu Tode kamen. Unter Cerivastatin wurden weltweit in der Tat die meisten Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet, in der Hälfte der Fälle bei Kombination mit Gemfibrozil und anderen Fibraten. Fibrate führen zu einer Steigerung der Plasmakonzentration von Cerivastatin und damit zur Erhöhung des Nebenwirkungsrisikos.

Von allen Statinen zeichnete sich Cerivastatin auch durch die niedrigste therapeutisch notwendige Dosis von 1 x 0,1 bis 1 x 0,4 mg/Tag aus, wohingegen man beim Einsatz von Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin und Fluvastatin die hundertfache Menge benötigt. Cerivastatin wird nach oraler Gabe nahezu vollständig resorbiert, weist eine überdurchschnittlich hohe Bioverfügbarkeit von 60 % auf und wird zu 70 % über die Fäzes und zu 30 % im Urin nach Demethylierung und Hydroxylierung in der Leber (Cytochrom-P450-

Isoenzym 3A4) ausgeschieden. Nachdem nicht auszuschließen ist, dass es sich bei der Entwicklung einer Myopathie um einen Klasseffekt handelt, sollte aufgrund dieser Beobachtungen die Indikation zur Statin-Applikation streng gestellt werden und die Patienten sollten zumindest über mögliche Muskelnebenwirkungen aufgeklärt und CK-Kontrollen vorgenommen werden.

Eine Erhöhung des muskelspezifischen CK-Isoenzym (CK-MM) wurde unter Simvastatin bei 3 - 5 % der Patienten gesehen. Nur selten kommt es dann zur Rhabdomyolyse und zum sich daraus möglicherweise entwickelnden Nierenversagen. Man muss aber auch an dieser Stelle noch einmal betonen, dass die älteren Statine wie Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin auf sehr viele Jahre Anwendung bei Millionen von Patienten zurückblicken und die o. g. Nebenwirkung, Rhabdomyolyse, sehr selten ist. Demgegenüber stehen die in großen Studien gesicherten protektiven Wirkungen der Statine: Bei der Primärprophylaxe konnten tödliche und nichttödliche Herzinfarkte und Angina pectoris um 30 – 38 % gesenkt werden, bei der Sekundärprophylaxe kardiovaskuläre Ereignisse um 3 und 9 % nach fünf und sechs Jahren gesenkt und die Gesamtmortalität absolut um 0,7 – 3,3 % gesenkt werden (LaRosa et al., 1999).

Die Internisten empfehlen den Einsatz von

Statinen ab einem Cholesterinwert von 6 mmol/l. Alle Patienten mit Statinen sollten kein Cyclosporin, Itraconazol bzw. Ketoconazol (Azol-Antimykotika), Erythromycin bzw. Clarithromycin (Makrolidantibiotika), HIV-Protease-Inhibitoren oder Gemfibrozil und andere Fibrate erhalten. Im Verlauf müssen die Transaminasen überprüft werden, da diese bei 1 – 2 % der Patienten ansteigen und bei Überschreiten auf das mehr als Dreifache des oberen Grenzwertes abgesetzt werden müssen. Auch aus diesem Grund sollten somit bei allen Patienten mit Statintherapie halbjährlich die Muskel- und Leberenzyme kontrolliert werden. Bei Anstieg der CK auf das Zehnfache der oberen Normgrenze muss das Statin abgesetzt werden und man kann von der vollen Reversibilität der Symptomatik ausgehen (Richter und Schwandt, 2001).

Die Statin-induzierte Myopathie äußert sich v.a. in proximaler Muskelschwäche und Muskelschmerzen, die allerdings nach Absetzen reversibel sind. Die CK kann bis auf 2.000U/l erhöht sein. In einer Muskelbiopsie finden sich eine Typ II-Atrophie (schnell-kontrahierende Muskelfasern sind somit bevorzugt betroffen), entzündliche Veränderungen (MHC-Klasse I positive und CD68-positive Zellen, H. H. Goebel, persönliche Mitteilung) und nekrotische Fasern (Abbildung 2). Unter Simvastatin wurde ein klinisches Bild wie bei Polymyositis

Tabelle 4:

Alkohol-induzierte akute Myopathie.

Akute Äthanolvergiftung.

Akute Myopathie mit Myalgie, Muskelschwäche und Rhabdomyolyse, hohe CK, Myoglobininurie, die bei ca. 1 % der Alkoholiker auftritt.

Bei normaler Nierenfunktion, sind die CK-Werte nach ca. 1 – 2 Wochen wieder im Normbereich.

Die Muskelkraft wird aber erst innerhalb von Monaten wieder normal.

Im EMG finden sich häufig Fibrillationen, schmale kleine motorische Aktionspotentiale.

Die Muskelbiopsie zeigt akute Faseruntergänge und unterschiedliche Grade der Inflammation.

Bei Unsicherheit, ob es sich um eine Polymyositis handeln könnte, sollte zwei Wochen bis zum Ansetzen von Steroiden gewartet werden.

beschrieben, das nach Absetzen von Simvastatin und Gabe von Steroiden sistierte. Ähnliche Beobachtungen wurden bei der Applikation von Clofibrat und Gemfibrozil gemacht. Clofibrat hat von allen Lipidsenkern den höchsten Anteil an Myopathien, insbesondere bei Niereninsuffizienz.

Nukleosidanaloga

Zidovudin ist eine Substanz, die bei Patienten mit AIDS-Erkrankung häufig verwendet wurde. Es handelt sich dabei um ein Nukleosid-Analogon, das zu einer fehlerhaften Virusvermehrung führen sollte. Unter Zidovudin entwickelten die Patienten nach Langzeiteinnahme in 50 % Myalgien und in 25 % der Fälle eine CK-Erhöhung. Nur selten trat eine proximale Muskelschwäche, bevorzugt der Beine, auf. Da Zidovudin zu einer Hemmung der mitochondrialen DNA-Polymerase führt, kommt es zu Störungen in der Mitochondrienproliferation mit Abnahme der Enzymaktivitäten der Atmungskette, wie wir in einer Zusammenarbeit mit Neuen-Jakob zeigen konnten (nicht

publizierte Daten). Daneben findet sich histochemisch in der Muskelbiopsie solcher Patienten eine subsarkolemmale Akkumulation von Mitochondrien, die dem Bild von "Ragged-red-fibers" entspricht (Abbildung 3) (Grau et al., 1993; Pezeshkpour et al. 1991). Zidovudin selbst führt nicht zu einer entzündlichen Reaktion. Bei einigen Patienten führte das Absetzen von Zidovudin zu einer deutlichen Besserung der Schmerzen und Zunahme der Muskelkraft, was bei einigen anderen so nicht gesehen wurde (Simpson et al. 1993), so dass weiterhin diskutiert wird, inwiefern die kumulative applizierte Dosis für die Prognose dieser Patienten relevant ist. Es gibt nämlich Berichte, die davon ausgehen, dass Zidovudin erst in einer Dosis von 1 g, die ein Jahr lang gegeben werden muss, zu mitochondrialen Änderungen führt. Neben der o. g. "Ragged-red-fibers" (RRF) konnten Arnaudo et al. (1991) im Muskel einiger Zidovudin-therapierter Patienten Depletionen der mitochondrialen DNA auf bis zu 22 % der normalen DNA-Menge feststellen. Diese Depletion kann sehr gut durch eine Zidovudin-induzierte Hemmung der mtDNA Replikation erklärt werden. Die Autoren führten bei einem ihrer Patienten nach Absetzen von Zidovudin eine Kontroll-Muskelbiopsie durch und konnten dabei nachweisen, dass sowohl die Zahl der RRF als auch die mtDNA Depletion geringer waren. Nachdem in den modernen Therapieschemata solch hohe Dosen nicht erreicht werden, ist dieses Syndrom deutlich seltener geworden. Neben der Zidovudin-induzierten Myopathie gibt es noch die chronisch-inflammatorische Myopathie bei HIV-Infektion (Dalakas et al., 1990). Hier führen Steroide zu einem guten Therapieerfolg. In Tabelle 3 werden einige Regeln zum Umgang mit Muskelsymptomen bei HIV-Infizierten genannt.

Tabelle 5: Alkohol-induzierte chronische Myopathie.

Chronische Äthanolvergiftung

Chronische nicht schmerzhaft proximale Muskelschwäche und -atrophie.

Die Beine sind mehr als die Arme betroffen.

Normale CK-Werte, schmale kleine motorische Aktionspotentiale, keine Fibrillationen.

Bei Aufgabe des Alkoholtrinkens und normalem Essen leichte Besserungen möglich, zumindest Stabilisierung.

In der Muskelbiopsie finden sich Typ II-Faser-Atrophien und unspezifische Abnormitäten.

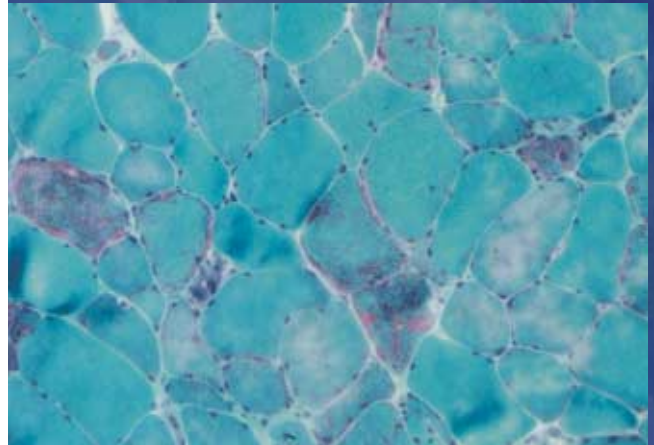
30 – 50 % der chronischen Alkoholiker haben eine solche Myopathie.

Meist besteht eine sich der Myopathie überlagernde toxische Neuropathie.

Steroidmyopathien

Ernst zu nehmen sind auch Muskelschäden durch den chronischen Einsatz von Glukokortikoiden. Durch den kritischeren Einsatz von fluorierten Kortison-Präparaten wie Dexamethason, Betamethason und Triamcinolon ist dieses Problem allerdings etwas seltener geworden. Es gibt keine sichere Assoziation zwischen Entwicklung einer Myopathie und Dauer und Höhe der Kortisontherapie. Da aber weiterhin viele Patienten über lange Zeit die als unbedenklich erachtete Menge von 10 mg Prednison pro Tag überschreiten, gibt es auch heute noch Steroid-induzierte Myopathien, die dann manchmal nur schwer vom Grundleiden (Polymyositis, Rheumatismus, Sarkoidmyopathie) zu unterscheiden sind. Mitunter wird man dann nicht umhin kommen, durch einen Auslassversuch die differentialdiagnostische Entscheidung zu treffen. Obwohl in der Literatur Hinweise auf das Auftreten einer akuten Myopathie mit CK-Erhöhung, Muskelschmerzen und Muskelschwäche auch nach kurzzeitiger Steroid-Hochdosistherapie zu finden sind, haben wir selbst eine solche Beobachtung noch nicht gemacht. Üblicherweise sind bei chronischer Kortisontherapie die Typ II-Fasern besonders betroffen, wobei der genaue Mechanismus der Steroidmyopathie noch nicht verstanden wird (Tabelle 6). Elektronenmikroskopisch ist für die Steroidmyopathie ein Untergang der dicken Myosinfilamente typisch, was in schwierigen Fällen die Unterscheidung Steroidmyopathie versus unzureichend behandeltes Grundleiden (z. B. Polymyositis, vgl. oben) gestattet. Man geht davon aus, dass durch eine Störung der RNA-Synthese Imbalancen im Proteinmetabolismus und Kohlenhydratstoffwechsel entstehen. Dazu scheint die Induktion von lysosomalen Proteinasen zu kommen.

Abbildung 3:
**Ragged-red-fibers unter
Zidovudin-Therapie bei einem
HIV-positiven Patienten.**



Hypokaliämische Myopathien

Manche Medikamente wie zum Beispiel Laxantien, Amphotericin B oder Lakritze führen zu einer Hypokaliämie, die sich dann in schlaffen Paresen mit Arreflexie und häufig angehobener CK äußern. Selten kann es auch zu einer Rhabdomyolyse wegen Muskeluntergang kommen.

Emetin-induzierte Myopathie

Eigene Erfahrungen konnten wir mit einem Patienten mit einer Emetin-induzierten Myopathie sammeln, bei dem wir den Energiestoffwechsel des Muskel untersuchten und einen normalen Carnitin-Gehalt im Muskel und bis auf den Komplex III der Atmungskette eine normale Atmungskette fanden und auch bezüglich der β -Oxidation keinen Enzymdefekt sahen. Emetin ist z. B. im Ipecac-Sirup, der zum Abnehmen benutzt oder von Anorektikern verwendet wird (Kuntzer et al., 1989), enthalten. Lange Einnahme von Emetin enthaltenden Flüssigkeiten führt zu Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Verspannung

und Steifigkeitsgefühl, insbesondere der Nacken- und proximalen Muskeln. In den Biopsien wurden Muskelfaseratrophien, -nekrosen und Muskelfaserregenerationen sowie eine generalisierte Minderung der oxidativen Enzyme gesehen. Palmer und Guay (1985) gehen davon aus, dass der Schwellenwert bei 500 bis 36 000 mg Emetin liegt, bevor sich eine Muskelschwäche manifestiert. Bei Absetzen des Emetin sind die Symptome reversibel, innerhalb von Wochen bis Monaten nimmt die Muskelkraft wieder auf das Ausgangsniveau zu, wobei sich auch die CK-Werte normalisieren und nur im EMG mitunter noch diskrete Abnormalitäten festzustellen sind (Kuntzer et al., 1989).

Medikamenten-induzierte myasthene Syndrome

Im weiteren Sinne gehören in das Kapitel "Toxische Myopathien" auch die Auswirkungen von Medikamenten oder Toxinen auf die Neuromuskuläre Transmission, die wir hier in verkürzter Form diskutieren möchten.

Iatrogen kann eine Myasthenia gravis (MG) durch D-Penicillamin, Interferon-alpha und eine Knochenmarktransplantation ausgelöst werden.

D-Penicillamin kommt bei Morbus Wilson, der Rheumatoiden Arthritis, chronischen Autoimmun-Erkrankungen und Zystinurie zum Einsatz. Czlonkowska beschrieb bereits 1975 mehr als 100 solcher Patienten. Insgesamt entwickeln ca. 1 – 7 % der mit D-Penicillamin therapierten Patienten eine Myasthenie, die eher leichtgradig ist und manchmal nur die Augenmuskeln betrifft. Die Patienten haben Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper und sprechen auf die übliche MG-Therapie an. Der Beginn der Myasthenie lag zwischen 2 – 12 Monaten nach Beginn der Penicillamin-Therapie und ca. 2 – 6 Monate nach Absetzen sistierte die Symptomatik. Der Mechanismus der D-Penicillamin-induzierten MG ist unklar.

Die Interferon-alpha-induzierte MG wurde erstmals von Perez und Mitarbeitern 1995 bei Einsatz von IFN- α bei einem Leukämie-Patienten beschrieben. 6 – 9 Monate nach Beginn einer Therapie mit IFN- α kam es zu einer MG-Symptomatik, die sich auch als fulminante myasthene Krise manifestieren kann. Es gibt einen Fall, bei dem die Symptome 7 Monate nach Absetzen des IFN- α sistierten.

1983 berichteten Smith und Kollegen über eine myasthene Reaktion nach Knochenmarktransplantation, wobei solche Patienten sogar Thymome entwickelten. Es handelt sich dabei um eine "graft versus host"-Erkrankung. Neben einer MG kann bei einer chronischen "graft versus host"-Erkrankung auch eine Polymyositis auftreten. Mitunter können auch beide Komplikationen gemeinsam vorkommen. Besonders gefährdet für diese Komplikationen sind Patienten mit aplastischer Anämie. Problematisch ist, dass die MG schon einige Monate oder aber auch erst 10 Jahre nach der Transplantation auftritt. Die myasthenen Symptome sprechen sehr gut auf Cholinesterase-Hemmer und Immunsuppressiva an.

Chloroquin wird bei Patienten eingesetzt, die sich vor Malaria schützen wollen oder an Rheumatoider Arthritis, Lupus oder Porphyria cutanea tarda leiden. Chloroquin kann neben einer Störung der neuromuskulären Übertragung auch zu einer Neuropathie oder Myopathie führen. Schon eine niedrig dosierte Malariaprophylaxe kann zu einer Myasthenie führen. Initial sind die Antikörper oft noch nicht nachweisbar, wohingegen bei chronischer Applikation sämtliche typische MG Symptome vorliegen können. Kommt es zusätzlich zur Myopathie zeigen sich im EMG typischerweise Fibrillationen, schmale motorische Aktionspotentiale und myotone Entladungen. Bioptisch findet man eine vakuoläre Myopathie mit Bevorzugung der Typ I-Fasern und eine positive saure Phosphatase-Fär-

bung. Avina-Zubieta und Kollegen (1995) fanden retrospektiv bei 214 mit Chloroquin als Anti-Malaria-Mittel behandelten Individuen lediglich drei Patienten mit Myopathie, die zwischen 12 und 18 Monate lang eine maximale Dosis von 250 mg/d Chloroquin eingenommen hatten. Nur ein Patient zeigte die sonst mit einer Chloroquin-induzierten Myopathie assoziierten "rimmed vacuoles", die wir sonst bei Einschlusskörperchen-Myositis und okulopharyngealer Muskeldystrophie sehen.

Alkohol-induzierte Myopathie

Die Alkohol-Krankheit ist einer der häufigsten Gründe, eine toxische Myopathie im Sinne einer nekrotisierenden Myopathie zu entwickeln (Preedy et al., 2001). Auch ohne Anfallsleiden weisen viele Alkoholpatienten Erhöhungen der CK und eine Hypokaliämie auf. Nach einem Trinkexzess kann es sehr rasch zu einer akuten Muskelfasernekrose mit Rhabdomyolyse kommen. Langjährige Trinker erfahren davor allerdings immer wieder Attacken mit Muskelschwellung und Muskelschmerzen in proximalen Muskelgruppen sowie braunverfärbtem Urin. Es wird angenommen, dass sowohl während eines Trinkgelages als auch danach oder sogar als Entzugserscheinung eine

Muskelnekrose auftreten kann. Auch Patienten, die in suizidaler Absicht große Mengen an Alkohol zu sich nahmen, haben Rhabdomyolysen entwickelt. Diese akute Alkohol-Myopathie findet man bei ca. 1 % der Alkoholiker (Preedy et al., 2001), wohingegen man davon ausgehen muss, dass 50 % der Alkoholpatienten eine Alkohol-induzierte chronische Myopathie haben.

Die akute alkoholische Myopathie weist im Gegensatz zu den meisten anderen toxischen Myopathien ein akutes Anschwellen mit starken proximalen Muskelschmerzen auf, dazu kommen attackenartige Muskelkrämpfe, die bis zu 30 Sekunden anhalten können. Die typischen Muskelschwellungen finden sich bevorzugt in den Waden und Oberschenkeln der Patienten. Unter Alkoholabstinenz kommt es anfänglich in der Regel zu einer Normalisierung der Muskelkraft mit Abnahme der Schmerzen, Krämpfe und Muskelschwellung. Paraklinisch finden sich hohe CK-Werte, eine Hypokaliämie sowie eine Myoglobinurie.

Mikroskopisch erkennt man fokale Muskelnekrosen, Faseruntergänge und Faserschwellungen. Später kommt es zur Invasion von Makrophagen, die zur Restauration von Muskel-

Tabelle 6: Steroid-induzierte Myopathie.

Patienten mit Steroid-induzierter Myopathie haben ein Cushing-Syndrom.

Sie haben entweder hohe Dosen oder chronisch geringe Dosen an Kortikosteroiden erhalten.

Selten beginnen die Symptome schon nach Wochen, meist erst nach Monaten der Therapie.

Fluorierte Steroide wie Dexamethason und Triamcinolon sind besonders gefährlich.

Es handelt sich um subakute oder chronische symmetrische proximale Muskelschwächen, die CK ist häufig normal, normale oder spezifisch kleine motorische Aktionspotentiale, unspezifische Typ II-Faser-Atrophie.

11 – 60 % von Hirntumorpatienten mit Dexamethason-Therapie zeigten eine Steroid-induzierte Myopathie, häufig schon zwei Wochen nach Beginn der Behandlung.

In einer prospektiven Studie bei Asthmapatienten fand man bei 64 % der Patienten eine Myopathie. Als Auslösemechanismus wird die katabole Wirkung der Steroide diskutiert.

fasern führen. Einige Charakteristika der akuten Alkoholmyopathie sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Alkohol-induzierte akute oder subakute Myopathien können auch sekundär durch eine Hypokaliämie bei Alkoholfolgekrankheiten (Diarrhoe und Erbrechen) entstehen. Bioptisch findet man auch hier eine vakuoläre Myopathie, hohe CK-Werte und schwere proximale Muskelschwäche mit Areflexie.

Die chronische alkoholische Myopathie ist ein häufiges Krankheitsbild. Diese Patienten weisen Muskelschwund (bis zu 30 % der Muskelmasse) und Muskelschwäche proximal betont ohne Schmerzen auf. Nach Alkoholabstinenz sind alle Symptome rückläufig (Tabelle 5). Typisch ist für diese Patienten eine Typ II-Faseratrophie (Slavin et al., 1983). Die Pathogenese der Alkohol-induzierten Myopathie ist unklar, wenngleich bekannt ist, dass Alkohol zur Generierung freier Radikale führt (Adachi et al., 2001), ultrastrukturell nachweisbare Veränderungen der Mitochondrien- und anderer Membransysteme hervorruft sowie eine Schädigung der ATPase-Aktivität bewirkt (Martin et al., 1985). Alkohol und Acetaldehyd sind potente Inhibitoren der Muskelproteinsynthese, so dass auch eine Schädigung der Filamente Myosin und Aktin resultiert. Ein weiterer Faktor ist sicherlich auch die Fehlernährung der Alkoholpatienten.

Literatur

1. Adachi J, Asano M, Ueno Y et al. (2001) Acute effect of ethanol on 7-hydroperoxycholesterol in muscle and liver. *Lipids* 36:267-271
2. Avina-Zubieta JA, Johnson ES, Suarez-Almazor ME, Russell AS (1995) Incidence of myopathy in patients treated with antimalarials. A report of three cases and a review of the literature. *Br J Rheumatol* 34:166-170
3. Czlonkowska A (1975) Myasthenia syndrome during penicillamin treatment. *Br Med J* 7:726-727
4. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH (1990) Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 322:1098-1105
5. Grau JM, Msdanés F, Pedrol E et al. (1993) Human immunodeficiency virus type 1 infection and myopathy : Clinical relevance of zidovudine therapy. *Ann Neurol* 34:206-211
6. Kuntzer T, Bogousslavsky J, Deruaz JP et al. (1989) Reversible emetine-induced myopathy with ECG abnormalities: a toxic myopathy. *J Neurol* 236:246-248
7. LaRosa JC, He J, Vupputuri S (1999) Effect of statins on risk of coronary heart disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 282:2340-2346
8. Martin F, Ward K, Slavin G et al. (1985) Alcoholic skeletal myopathy, a clinical and pathological study. *Q J Med* 55:233-251
9. Palmer EP, Guay AT (1985) Reversible myopathy secondary to abuse of ipecac in patients with major eating disorders. *N Engl J Med* 313:1457-1459
10. Pascuzzi RM (1998) Drugs and toxins associated with myopathies. *Current Opinion in Rheumatol* 10:511-520
11. Pezeshkpour G, Illa I, Dalakas MC (1991) Ultrastructural characteristics and DNA immunocytochemistry in human immunodeficiency virus and zidovudine-associated myopathies. *Hum Pathol* 22:1281-1288
12. Preedy VR, Adachi J, Ueno Y et al. (2001) Alcoholic skeletal muscle myopathy : definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol* 8:677-687
13. Perez A, Perella M, Pastor E et al. (1995) Myasthenia gravis induced by alpha-interferon therapy. *Am J Haematol* 49:365-366
14. Richter WO, Schwandt P (2001) Medikamentöse Therapien von Fettstoffwechselstörungen. In: Schwandt P, Richter WO, Parhofer KH: *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. Schattauer, Stuttgart, New York
15. Simpson DM, Citak KA, Godfrey E et al. (1993) Myopathies associated with human immunodeficiency virus und zidovudine: can their effect be distinguished? *Neurology* 43:971-976
16. Slavin G, Martin F, Ward P et al. (1983) Chronic alcohol excess is associated with selective but reversible injury to type 2B muscle fibres. *J Clin Pathol* 36:772-777
17. Smith CI, Aarli JA, Biberfeld P (1983) Myasthenia gravis after bone marrow transplantation: evidence for a donor origin. *N Engl J Med* 309:1565-1568

Impressum:

Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.

DGM · Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
Telefon: 07665/9 44 70

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
Dr. med. Janet Schmiedel
Dr. med. Jochen Schäfer
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscher Straße 74
01307 Dresden
Telefon 0351/458 35 65
Telefax 0351/458 43 65
E-Mail: Heinz.Reichmann@mailbox.tu-dresden.de

Herausgeber der Schriftenreihe:

Prof. Dr. med. R. Dengler · Hannover
Prof. Dr. med. D. Pongratz · München

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:

Prof. Dr. med. D. Pongratz · München



Aventis Pharma Deutschland GmbH
Geschäftseinheit:
Praxis Innovation
Königsteiner Straße 10
65812 Bad Soden am Taunus
Telefon 069/305 220 44

Management of Neuromuscular Diseases
Toxische Myopathien

ARCIS Verlag GmbH · München
ISSN 0949-1503
7. Jahrgang