



DGM Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e.V.

Informationen

aus dem Bereich

Forschung und Forschungsförderung
der DGM

im Jahre **2023**



Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. DGM

Im Moos 4

79112 Freiburg

Tel. 07665 9447-0

Fax 07665 9447-20

E-Mail: info@dgm.org

Internet: www.dgm.org

Inhalt:

1. Vorbemerkungen
 2. Geförderte Projekte im Jahre 2023
 3. ENMC – Workshops
 4. Medizinisch-Wissenschaftlicher Beirat
 5. DGM - Patientenlotsen
 6. Forschungspreise 2023
 7. Projektberichte (Auszüge aus dem Muskelreport)
 8. Ausgewählte wissenschaftliche Publikationen der Forschungsprojekte
-

1. Vorbemerkungen

Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. konnte im Jahr 2023 für Forschung und Forschungsförderung eine Gesamtsumme von 617.008,65 Euro ausschütten.

Als Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Muskelkrankheiten wurde die DGM 1965 gegründet. So war es von Anfang an eines der Kernziele der Gesellschaft, die Erforschung der neuromuskulären Erkrankungen voran zu bringen, um den betroffenen Menschen „Mut zur Zukunft“ zu vermitteln.

Umgesetzt wird dies durch die wesentlichen Schwerpunkte in der Forschung:

- Vergabe von Forschungsgeldern an ausgesuchte und geprüfte Projekte,
- aktive Mitarbeit im ENMC (European Neuro Muscular Center),
- jährliche Vergabe von Forschungspreisen sowie
- der Einführung von DGM-Patientenlotsen und
- die aktive Mitarbeit zur Vernetzung der auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen tätigen Ärzte und Wissenschaftler (Medizinisch-Wissenschaftlicher Beirat der DGM).

Die Forschungsförderung ist eines der vier satzungsgemäßen Aufgaben der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. – DGM. Zu den weiteren Aufgaben gehören die Weitergabe von gesicherten Information über Muskelerkrankungen für Betroffene und die Fachöffentlichkeit, Muskelkranke und ihre Angehörigen in Fragen zum Leben mit einer neuromuskulären Erkrankung beraten und die gesundheitspolitischen Interessen der Betroffenen und ihren Angehörigen vertreten.

2. Geförderte Projekte im Jahre 2023

Jeweils zu den Stichtagen 15.2. und 15.8. wurden Anträge angenommen.

Zum ersten Stichtag am 15.02.2023 lagen sechzehn Anträge vor. Zwölf Anträge waren direkt unterstützungswürdig. Vier Anträge mussten abgelehnt werden. Zum o.g. Stichtag wurde eine Gesamtsumme von 192.250,00 Euro bewilligt.

Die geförderten Projekte im Einzelnen:

1. Dr. Edyta Blassczyk, Prof. Dr. Jeanette Schulz-Menger, Charité Berlin, 10.000,00 Euro
Unklare Troponinerhöhung bei Muskeldystrophien – Rolle von Troponin T und Troponin I in der Differenzialdiagnostik
2. Dr. Stefanie Glaubitz, Universitätsmedizin Göttingen, 20.000,00 Euro
Die Rolle der mircoRNA in der Pathogenese und der Diagnostik von Myositiden
3. Dr. Martin Groß, Universitätsmedizin Oldenburg, 15.000,00 Euro
Studie „Ambulante Neuropalliativmedizin (NeuPal)“
4. Prof. Dr. Julian Großkreutz, Kirsten Großmann M.Sc., UKSH Lübeck, 20.000,00 Euro
*Anwendung standardisierter Assessments bei Betroffenen mit neuromuskulären Erkrankungen: Nutzen und Praktikabilität für Physiotherapeut*innen und Erkrankte*
5. Marie-Therese Holzer, Prof. Dr. Werner Stenzel, Dr. Corinna Preuße, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 19.550,00 Euro
Charakterisierung der Ku+-Myositiden – Rolle der Autophagie, Aktivierung des Immunproteasoms und Mechanismen der Proteinaggregation
6. Dr. Felix Kleefeld, Charité Berlin, 18.500,00 Euro
Pilotstudie zur mitochondrialen Dysfunktion bei Myotoner Dystrophie Typ 2 (DM2)
7. Dr. Marko Mijic, Corinna Wirner-Piotrowski, LMU München, Friedrich-Baur-Institut, 16.000,00 Euro
*Der FBIndex zur Bestimmung des Sturzrisikos von Patient*innen mit neuromuskulären Erkrankungen und sein Beitrag zur Hilfsmittelversorgung*
8. Dr. Helena F. Pernice, Charité Berlin, 10.000,00 Euro
Automatisierte Ganganalyse als klinischer Verlaufsmarker in hereditären neuromuskulären Erkrankungen
9. Prof. Dr. Susanne Petri, Medizinische Hochschule Hannover, 20.000,00 Euro
Gewichtsverlust bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS) – Pathophysiologie und Identifikation neuer Therapieansätze
10. Dr. Corinne Preuße, PD Dr. Andreas Roos, Charité Berlin, 18.200,00 Euro
Untersuchung zur Proteostase in Patienten mit Systemischer Sklerodermie

11. Prof. Dr. Werner Stenzel, Charité Berlin, 5.000,00 Euro
20. Internationalen Kongress für Neuropathologie vom 12. Bis 16. September 2023 in Berlin
12. Dr. Malte Tiburcy, Universitätsmedizin Göttingen, 20.000,00 Euro
CRISPR/CAS9 Genomeditierung von humanen pluripotenden Stammzellen zur Modellierung der Kollagen VI Myopathie

Zum zweiten Stichtag am 15.08.2023 lagen elf Anträge vor. Sechs Anträge wurden positiv beurteilt. Fünf Anträge mussten abgelehnt werden. Zum o.g. Stichtag wurde eine Gesamtsumme von 108.800,00 Euro bewilligt.

Die geförderten Projekte im Einzelnen:

1. Dr. Hormos Salimi Dafsari, Universitätsklinikum Köln, 20.000,00 Euro
Elucidation of neurodegenerative triggers in patients with DYNC1H1-related disorders, Aufklärung neurodegenerativer Auslöser von DYNC1H1-Störungen
2. Dr. Menekse Öztürk, PD Dr. Andreas Roos, Universitätsklinikum Düsseldorf, 17.000,00 Euro
Charakterisierung der Myopathologie eines Triple-A-Patientenkollektives – Neuromuskuläre Symptome und zelluläre Pathologien im Fokus
3. Dr. Alberto Catanese, Universität Ulm, 19.800,00 Euro
Measuring Neurofilament light chain (NfL) levels from hiPSC-derived spinal organoids as a readout for drug screening in ALS
4. Dr. Miriam Fichtner, Charité Berlin, 20.000,00 Euro
From Sugars to Pathogenicity: Variable region glycosylations' Impact on Autoantibodies in Autoimmune Myasthenia Gravis
5. Dr. Zouhair Aherrahrou, Franziska Haarich M.Sc., Nadine Odenthal M.Sc., Universität zu Lübeck – Institut für Kardiogenetik, 20.000,00 Euro
Erzeugung und erste Analyse einer Gly283Arg col6a1-Zebrabärbling-Linie zur Erforschung der Kollagen-VI-Muskeldystrophie
6. Linda-Isabell Schmitt M.Sc., Universitätsklinikum Essen, 12.000,00 Euro
Glutamat-Toxizität als Treiber des Motoneuronen-Verlust bei Spinaler Muskelatrophie – eine Chance für „Repurposing“-Strategien?

Darüber hinaus fördert die „Initiative Forschung und Therapie für SMA“, die unter dem Dach des Fördervereins der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. beheimatet ist, Projekte auf dem Gebiet der Erforschung der Spinalen Muskelatrophie.

Im Jahre 2023 wurden 102.000,00 Euro vergeben:

Folgende Projekte konnten gefördert werden:

1. Dr. Jana Zang, Uni Hamburg-Eppendorf, 22.000,00 Euro
Studie „DySMA“
2. SMA Europe e.V., Call for Research Nr. 12, Jahr Nr. 1, 80.000,00 Euro

3. ENMC – Workshops

Das European Neuromuscular Center ist ein Zusammenschluss, der seit 1992 den Austausch von Wissenschaftlern auf europäischer und internationaler Ebene in Form von Workshops organisiert. Die DGM fördert die Arbeit des ENMC jährlich mit einem Jahresbetrag in Höhe von 33.000 Euro. Als Vollmitglied ist die DGM im Executive Committee (EC) durch das Vorstandsmitglied PD Dr. Arpad von Moers bzw. durch Vorstandsmitglied Prof. Dr. Ulrike Schara-Schmidt vertreten. ENMC wurde Mitglied des orphannet und ist der TREAT-NMD Allianz beigetreten.

Der medizinisch-wissenschaftliche Zusammenschluss ist aus der Sicht der DGM dringend erforderlich, um Arbeiten und Studien zusammen zu bringen, sich gegenseitig zu informieren und Ergebnisse zusammen zu tragen.

Im Jahr 2023 wurden vier international aufgestellte Workshops organisiert, die zusätzlich mit Patientenvertretern besetzt waren, so dass auch die Betroffenenansicht vertreten war.

Monat / Workshopnummer / Titel

März 2023	270	Consensus for SMN2 genetic analysis in SMA patients
Juni 2023	272	Inclusion Body Myositis: 10 years of Progress – revision of the ‘ENMC 2013 diagnostic criteria for IBM’ and trial readiness
Oktober 2023	271	Third ENMC meeting on SBMA: Towards a unifying effort to fight
Oktober 2023	273	Clinico-sero-Morphological Classification of the Antisynthetase Syndrome (ASyS) – Associated Myositis

Die Workshopberichte finden Sie auf der Seite: www.enmc.org

4. Medizinisch-Wissenschaftliche Beirat

Die aktive Vernetzung der Wissenschaftler auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen fördert die DGM durch die Berufung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirats. Hier tauschen sich Sprecher der Neuromuskulären Zentren in Deutschland aus. Es entstanden Kosten in Höhe von 1.583,61 Euro.

5. DGM-Patientenlotsen

Auf Initiative der DGM arbeiteten Patientenlotsen an fünf Neuromuskulären Zentren als Case-Manager. Im Klinikalltag helfen sie mit, Behandlungsabläufe zu strukturieren, die Versorgungssituation der neuromuskulär erkrankten Menschen zu verbessern und Studienteilnahmen zu organisieren. Das Pilotprojekt wird fortlaufend evaluiert, um je nach Rückmeldung die Weiterentwicklung voran zu bringen.

Die Finanzierung des Projekts geschieht mit Beteiligung von Patrick Schwarz-Schütte und den Pharmaunternehmen: Alexion Pharmaceuticals Germany GmbH, Pfizer Argencx, PTC Therapeutics, Roche Pharma, Novartis Gene Therapie, Merck Family Foundation.

Die Gesamtausgaben für das Lotsenprojekt beliefen sich 2023 auf 122.908,83 Euro.

6. Forschungspreise 2023

Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. zeichnet Leistungen von Wissenschaftlern und Medizinern mit folgenden Forschungspreisen und Kategorien aus:

Der **Junior-Preis** der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V., gestiftet von der Firma Hormosan Pharma GmbH, ist mit 2.500 Euro dotiert und wird jährlich vergeben. Dieser Preis soll der Förderung der Forschung auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen dienen, insbesondere auf dem Gebiet der Myasthenie. Er wurde im Jahr 2004 erstmals ausgeschrieben.

Den Junior-Preis 2023 erhielt:

Florian Ingelfinger, PhD, Universität Zürich

für seine Studien zur Erforschung der neuromuskulären Erkrankung Myasthenia Gravis

Der **Felix-Jerusalem-Preis**, gestiftet von der Firma Sanofi Deutschland GmbH, wird in der Regel in drei Stufen verliehen. Der 1. Preis ist mit 7.500 Euro dotiert, der 2. Preis mit 5.000 Euro und der 3. Preis mit 2.500 Euro. Er wird ebenfalls jährlich vergeben. Dieser Preis soll die Forschung auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere der Amyotrophen Lateralsklerose, im deutschsprachigen Raum fördern. Er zeichnet Verdienste jüngerer Forscher bei der Erforschung von Pathomechanismen und für objektiv nachvollziehbare Therapieerfolge bei allen Arten von neuromuskulären Erkrankungen aus. Besonders sollen dabei Arbeiten zur Untersuchung der Ätiologie und Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose sowie zu neuen diagnostischen Methoden bei dieser Erkrankung gewürdigt werden, die sich mit der interdisziplinären Betreuung von ALS-Patienten befassen.

Den Felix-Jerusalem-Preis 2023 erhielten folgende Wissenschaftler:

1. **Preis: Dr. med. Miriam Fichtner, Charité Berlin**
für ihre Forschung im Bereich der Innunopathogenese von Myasthenia Gravis
2. **Preis: Dr. med. Justus Marquetand, Universitätsklinikum Tübingen**
für seine wissenschaftlichen Arbeiten zur Magnetmyographie (MMG) bei neuromuskulären Erkrankungen
3. **Preis: Dr. rer. medic. Jana Zang, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**
für ihr interprofessionelles Projekt „CHILDYS-RD“ und den daraus resultierenden Publikationen

Der **Myositis-Nachwuchs-Forschungspreis**, von Privatpersonen gestiftet, soll der Förderung der Forschung auf dem Gebiet der Myositiden dienen und Nachwuchsforscher unterstützen. Der Myositis-Nachwuchs-Forschungspreis gibt es seit 2018. Der Preis ist mit 3.000 Euro dotiert.

Mit dem Myositis-Nachwuchs-Forschungspreis wurde 2023 folgender Wissenschaftler ausgezeichnet:

Manuel Graf, Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin

für seine Studie und Publikation „SIGLEC 1 enable straightforward assessment of type I interferon activity in idiopathic inflammatory myopathies“

Der **Ulrich Brodeßer-FSHD-Preis** wurde vom verstorbenen DGM-Mitglied Ulrich Brodeßer gestiftet und dient der Förderung der Forschung auf dem Gebiet der Fazio-Skapulo-Humeralen-Muskeldystrophie (FSHD). Er wurde 2018 erstmals ausgeschrieben. Der Preis wird in zwei Stufen vergeben und ist unterschiedlich dotiert, 1. Preis dotiert mit 10.000 Euro, 2. Preis dotiert mit 5.000 Euro.

Die Ulrich Brodeßer-FSHD-Forschungspreis 2023 erhielten folgende Wissenschaftler:

1. **Preis: Dr. med. Michael Buschmann, Charité Berlin**
für seine Studie „Kohlenhydratstoffwechsel im Muskel von FSHD-Patienten“
2. **Preis: Dr. Benedict Kleiser, Universitätsklinikum Tübingen**
für sein Forschungsprojekt „Shear-Wave-Elastographie (SWE) bei Patienten mit FSHD

Der **Duchenne-Erb-Preis** der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. ist der ranghöchste Preis, der von der DGM verliehen wird. Mit ihm sollen Wissenschaftler geehrt werden, die durch ihren jahrelangen Einsatz in der Erforschung der neuromuskulären Erkrankungen Herausragendes geleistet haben. Er wird alle zwei Jahre vergeben und ist insgesamt mit 20.000,00 Euro dotiert.

Mit dem **Duchenne-Erb-Preis** der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke wurden 2023 folgende Wissenschaftler zu gleichen Teilen geehrt:

Internationaler Teil (10.000,00 Euro)
Prof. Dr. Carsten Bönnemann, Bethesda USA

Nationaler Teil (10.000,00 Euro)
Prof. Dr. Brunhilde Wirth, Köln

Zu den Forschungspreisen kommen noch verschiedene Nebenkosten in Höhe von 966,21 Euro hinzu.

6. Projektberichte

Im Folgenden finden Sie ausgewählte Artikel aus unserem Mitglieder Magazin „Muskelreport“ zu den Entwicklungen in Forschung, Wissenschaft und Medizin in 2022.

Amyotrophen Lateralsklerose ALS/ FUS-Mutation



An ALS zu erkranken, bedeutet noch immer für die betroffenen Menschen an einer unheilbaren, schweren Erkrankung mit einer stark verkürzten Lebenserwartung zu leiden. Die meist sehr schnell voranschreitende Erkrankung stellt für

die Betroffenen, ihre Angehörigen und das soziale Umfeld eine große Belastung dar.

Etwa 10 Prozent der ALS-Patienten haben eine nachgewiesene genetische Form oder familiäre Vorgeschichte, währenddessen man beim größten Teil der Erkrankten von Spontanmutationen spricht. Speziell für die kleinere Gruppe der familiären ALS (FALS) bietet die DGM inzwischen ALS-Gesprächskreise für Betroffene an. Aus diesem Kreis haben sich unterschiedliche Subformen in der Mutation gezeigt. Neben der SOD1-Mutation sind das die C9orf72, TARDBP sowie die FUS-Mutation und weitere. Insofern ergeben sich dadurch unterschiedliche Bedarfe, auch weil verschiedene Ansätze in der Forschung vorsichtigen Anlass zur

Hoffnung geben, die ALS in ihrem Verlauf zumindest zu verlangsamen.

Wir möchten Betroffene mit einer nachgewiesenen genetischen Form oder familiärer Vorgeschichte ermutigen, sich zu melden, wenn Interesse an einer Teilnahme an einem Gesprächskreis besteht. Aus dieser Gruppe ist bereits eine erste Patienteninitiative für Menschen mit einer FUS-Mutation entstanden, die eng vernetzt ist.

Zu Gesprächskreisen oder zur Patienteninitiative/ FUS-Mutation sowie zu weiteren Fragen können Sie mit Tatjana Reitzig unter T 030 94398684 oder tatjana.reitzig@dgm.org in Verbindung treten. Zu den Gesprächskreisen wird dann persönlich eingeladen.



Forschungsprojekt GrowDMD



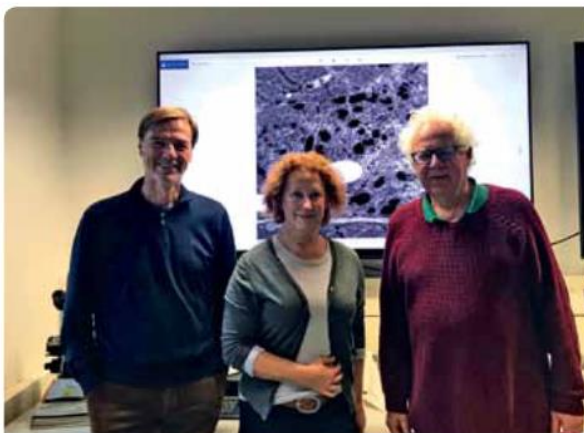
Internationale Projektarbeit in den Räumen der DGM

Forschungspartner aus Freiburg, Mailand und Hamilton (Canada) sowie drei Patientenorganisationen aus Canada, Italien und Deutschland arbeiten gemeinsam an einer Verbesserung der Transition für Menschen mit Duchenne Muskeldystrophie (DMD). Mit Transition ist der Übergang von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit chronischen Beeinträchtigungen von der Kind-zentrierten in die Erwachsenen-orientierte Gesundheitsversorgung gemeint. Geleitet und koordiniert wird das Projekt von PD Dr. Thorsten Langer sowie Susanne Dürr vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Freiburg. Von Seiten der DGM beteiligt sich vornehmlich Gudrun Reeskau, Sozialberaterin in der Bundesgeschäftsstelle, am Projekt.

Für Jugendliche mit DMD, aber auch bei vielen Menschen mit anderen Diagnosen besteht weiterhin großer Verbesserungsbedarf. Gerade fand das erste Präsenzmeeting in Freiburg in den Räumen der Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen sowie der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) statt.

Junge DMD-Betroffene sind eingeladen, sich beratend an dem Projekt zu beteiligen. Weitere Informationen finden Sie hier: www.growdmd.org.

Erste Fellow beim Hans-Hilmar Myopathology-Fellowship



Prof. W. Stenzel, PD Dr. H. Kölbl, Prof. H.H. Göbel

Mit PD Dr. Heike Kölbl (Essen) hat das Myopathologie-Fellowship an der Charité Berlin begonnen. Initiator und Leiter Prof. Werner Stenzel leitet gemeinsam mit Prof. Hans-Hilmar Göbel diese Forschungsvorhaben, bei dem diagnostisches Spezialwissen zur Verfügung steht und versucht wird, unter Lehrspekten das Spektrum myopathologischer Veränderungen in der Skelettmuskulatur zu explorieren. Die DGM fördert diesen hochrangigen Fachaustausch, der für die Teilnehmenden verbunden ist mit einem 14-tägigen Aufenthalt an der Berliner Charité. Für PD Dr. Heike Kölbl liegt der Mehrwert dieser Fortbildung darin: „Meine bisher erworbenen Grundkenntnisse in der Myopathologie konnte ich durch den intensiven Austausch vertiefen. Dies hilft mir, das Forschungsvorhaben zur Beschreibung der Inflammation bei den Gliedergürtelmuskeldystrophien weiter fortzuführen.“

Das Fellowship wird fortgeführt mit vier weiteren Stipendiaten im Jahr 2023.



26. Kongress des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke



Carsten Schöne im Symposium



Begrüßung durch Silke Schlüter

Transition im Fokus – Interdisziplinäre Versorgung, innovative Therapien

Der DGM-Kongress ging am 24. März 2023 erfolgreich in Essen zu Ende. An zwei Tagen erlebten rund 600 Teilnehmende viele anregende Diskussionen auf hohem Niveau und gemeinsam mit der Kongresspräsidentin, Univ.-Prof. Ulrike Schara-Schmidt, Leitende Ärztin der Abteilung für Neuropädiatrie, Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsmedizin Essen, und dem Kongresspräsidenten Univ.-Prof. Tim Hagenacker, Klinik für Neurologie, Leiter der Neuromuskulären Ambulanz für Erwachsene, Universitätsmedizin Essen, „einen innovativen, interdisziplinären und visionären Kongress“. Zum ersten Mal wurde die renommierte Fachtagung von zwei Leitern universitärer neuromuskulärer Zentren in der Kinder- und Jugendneurologie und Neurologie gemeinsam ausgerichtet. Mit der Doppel-Präsidenschaft legten sie den Fokus auf die sogenannte Transition, den strukturierten Übergang von der Jugend- in die Erwachsenenmedizin.

Transition im Fokus – abgestimmte Standards in der Jugend- und Erwachsenenmedizin

Unter dem Titel „Neuromuskuläre Erkrankungen von jung bis alt: Transition im Fokus“ wurden die Vorteile der Transition aus verschiedenen Blickwinkeln beleuchtet. Überaus spannend war die anschließende Podiumsdiskussion mit Blick über den Tellerand. „Wir hatten zum ersten Mal Themen über die gesamte Lebensspanne für das Alter von 0 bis 100, von der Grundlagenforschung bis hin zu Themen im Alltag“, betonte Prof. Schara-Schmidt, deren Patientinnen und Patienten durch die neuen Entwicklungen eine bessere Lebenserwartung mit verbesserter Lebensqualität haben und auch deutlich über 18 Jahre alt werden können. „Es ist für uns ganz wichtig, dass wir eine Möglichkeit schaffen, die Patienten in gute Hände zu übergeben.“ Bisher sei es ein Alleinstellungsmerkmal am Standort Essen, aber es sollte auch bundesweit so sein, „dass die Patienten nicht mit Erreichen des 18. Geburtstages in ein Loch fallen.“

Prof. Hagenacker wies darauf hin, dass durch die immer effektiveren therapeutischen Möglichkeiten im Kindesalter nicht nur die Anzahl an erwachsenen Patienten zunimmt, sondern sich auch neue Ausprägungen von Krankheiten zeigen. „Wir sehen

zum Beispiel andere Organmanifestationen, aber auch therapie-assoziierte Phänomene. Als Erwachsenen-Neurologe muss ich verstehen, wie die Therapie im Kindesalter stattgefunden hat und welchen Einfluss sie dort auf den Erkrankungsverlauf genommen hat, um dann zu wissen, was die individuellen Herausforderungen sein werden.“

Als Fazit wurde festgestellt, dass die Betroffenen von einem harmonischen Übergang von der Kinder- und Jugend- zur Erwachsenenmedizin profitieren, wenn Strukturen aufeinander abgestimmt sind und es einheitliche Standards im pädiatrischen Bereich und im Erwachsenenbereich gibt.

Interdisziplinäre Versorgung und der Einsatz hocheffektiver neuer Gentherapien

Ein wichtiger Tagungsschwerpunkt lag auf komplexen neuen Therapien. In hochkarätig besetzten Plenarsitzungen und Symposien diskutierten Expertinnen und Experten aller wissenschaftlichen Fachgebiete neuromuskulärer Erkrankungen und der interdisziplinären Versorgung wie Neuropädiatrie, Neurologie, Genetik, Neuropathologie, Orthopädie, Rehabilitationsmedizin, Beatmungsmedizin, Palliativmedizin, Intensivpflege und Heilberufe neue Erkenntnisse zur interdisziplinären Versorgung neuromuskulärer Erkrankungen. Mit Blick auf das Fortschreiten der Krankheit ging es um genetische Prädisposition, molekulare Ursachen von Muskelkrankheiten und therapeutische Angriffsmöglichkeiten. Fortschritte bei der Behandlung, etwa beim Einsatz von hochwirksamen neuen Gentherapien, wurden vorgestellt und diskutiert.

In Folge der erfolgreichen gentherapeutischen Behandlungsansätze zur spinalen Muskelatrophie wurden auch Studien zu anderen Muskelerkrankungen vorgestellt, die auf eine Medikamentenzulassung für eine Gentherapie warten, allen voran die Duchenne-Muskeldystrophie.

In den lebhaften Diskussionen wurde deutlich, welche entscheidende Rolle die Vor- und Nachsorge bei der Durchführung einer effektiven Gentherapie spielen. Auch zeigte sich, dass der weitere Verlauf therapierter Muskelerkrankungen nach den ersten

sechs Jahren Beobachtungszeit noch nicht alle Fragen beantworten kann. „Weil der Beobachtungszeitraum so kurz ist und noch niemand sagen kann, womit wir noch rechnen müssen, sind wir darauf angewiesen, sehr gut zu dokumentieren und uns auch in der Langzeitverfolgung auszutauschen“, so Prof. Schara-Schmidt. Prof. Hagenacker gab zu bedenken, „dass wir hier erstmals mit Therapien – Genersatz-Therapien – agieren, die wir nicht mehr beenden können, das ist das Prinzip dieser Therapien. Wir müssen auch damit rechnen, dass Spätkomplikationen auftreten können.“

Neben Genersatztherapien auf DNA-Ebene, die zum Beispiel bei Kindern bei Spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) eingesetzt werden, wurden Erfahrungen mit genmodifizierend wirkenden Therapien auf RNA-Ebene diskutiert, mit denen zahlreichen Muskelerkrankungen bei Kindern und auch bei Erwachsenen behandelt werden können. Die Präsentationen verschiedener Studien zeigten, dass – bei allen Unterschieden einer Therapie im Erwachsenenalter von einer Therapie im Kindesalter – erheblich von den Vorerfahrungen im neuropädiatrischen Bereich profitiert werden kann.

Viele der neuromuskulären Erkrankungen werden erst im Erwachsenenalter manifest, auch hier sind die neuen Therapien mit großen Hoffnungen verbunden. „Wir haben viel erwartet von den verschiedenen Gentherapien, aber inzwischen festgestellt, dass das, was bei einer Erkrankung hocheffektiv ist, auf andere Erkrankungen nicht übertragbar sein muss“ stellte Prof. Hagenacker fest. Da sich sowohl die praktische Anwendung als auch Wirkung und Nebenwirkungen der Therapie durchaus unterscheiden können, führt die wissenschaftliche Gemeinschaft nun Real World Evidence Studien durch, auch, „weil wir eine Mitverantwortung haben, mit diesen teuren Therapien auch das Meiste zu bewirken.“

Auf hochkarätige Präsentationen folgte eine lebhaft Podiumsdiskussion im Spannungsfeld einer medikamentösen Therapie, eingebettet in eine multidisziplinäre Betreuung, aber auch Erwartungshaltungen von Betroffenen und Angehörigen sowie den speziellen Möglichkeiten in klinischen Zentren, in denen die Patienten betreut werden. Fazit war, dass die hocheffektiven genetisch basierten Therapieverfahren, sowohl DNA- wie auch RNA-Therapien, inzwischen als Therapiestandard gelten. Doch auch wenn inzwischen für die 5q-SMA im Kindesalter drei, im Erwachsenenalter zwei Therapien zur Verfügung stehen, bleibt bisher unklar, welche Therapie bei welchem Patienten die beste ist, unabhängig vom Lebensalter und der Frage, ob tatsächlich eine Gentherapie für jeden Patienten und jede Patientin die optimale Behandlung ist.

Bei der Diskussion therapeutischer Fortschritte und Entwicklungen wurde aber auch deutlich, dass neuromuskuläre Erkrankungen für die meisten Patientinnen und Patienten immer noch den fortschreitenden Verlust der Bewegungsfähigkeit bedeuten. Das vielfältige wissenschaftliche Programm beleuchtete in hochkarätig besetzten Plenarsitzungen und Symposien den aktuellen Stand der Forschung in Bezug auf das spezifische Fortschreiten verschiedener Muskelkrankheiten, Motoneuronerkrankungen, Erkrankungen der neuromuskulären Synapse und der peri-

pheren Nerven. In der Session „Komplexe neue Therapien bei NME: Chancen und Grenzen?“ ging es um die Frage nach der Evidenz und um Chancen und Herausforderungen der Palliativversorgung bei lebenslimitierenden neuromuskulären Erkrankungen.

Digitalisierung

Auch das Thema der Digitalisierung im Gesundheitswesen wurde adressiert. Prof. Thomas Meyer (Berlin) sowie Dr. Andreas Ziegler (Heidelberg) stellten ihre Gesundheitsapplikationen vor. Dabei wurden Möglichkeiten, Notwendigkeiten, Chancen und Grenzen in der digitalen Kommunikation diskutiert. Gerade im Kontext des Ressourcenmanagement bieten Gesundheits-Apps einfache Lösungen. Die DGM verweist in diesem Zusammenhang deutlich auf den Datenschutz und die Nutzungsrechte. Auch die Datengenerierung für Forschungszwecke oder die KI-unterstützte Wissenschaft erfordern Nutzerregeln sowie das Bekenntnis zum Datenbesitzrecht bei den Betroffenen.

Ausblick: DGM 2025 in Gießen – der intensive Austausch geht weiter!

Die spannenden Diskussionen, Neues aus Wissenschaft und Forschung und der intensive Austausch werden beim DGM-Kongress 2025 weitergeführt. Der 27. Kongress des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke findet vom 19. bis 22. März 2025 in Gießen statt. Schon jetzt laden die Kongressleiter Prof. Dr. med. Anne Schänzer, Oberärztin Leitung Neuromuskuläres Labor; Prof. Dr. Heidrun Krämer-Best, Leitung Schwerpunktbereich für Neurophysiologie und Neuromuskuläre Erkrankungen, sowie Prof. Dr. med. Andreas Hahn, Oberarzt Kinderneurologie, vom Universitätsklinikum Gießen herzlich dazu ein.

Nähere Informationen gibt es auf der Kongress-Website unter www.dgm-kongress.de.

Kerstin Aldenhoff



DGM-Stand mit Katharina Kohnen, Silke Schlüter (beide Bundesvorstand) sowie Petra Hatzinger (Landesvorstand)

Transition: Was ist das – wie ist es etabliert?



Der Übergang von der pädiatrischen zur medizinischen Versorgung von Erwachsenen wird als "Transition" bezeichnet. Dieser Prozess, bei dem Jugendliche mit chronischen Erkrankungen und ihren besonderen Bedürfnissen systematisch übergeleitet werden, kann für Jugendliche und junge Erwachsene eine Herausforderung darstellen. Sie müssen sich auf wesentliche Veränderungen in ihrer medizinischen Versorgung einstellen und mehr Verantwortung für ihre eigene Gesundheit übernehmen. Die Transition ist auch mit psychologischen und emotionalen Herausforderungen verbunden, insbesondere vor dem Hintergrund eines längeren „therapeutischen Bündnisses“ zwischen Patient/Patientin und Arzt/Ärztin.

Der Transitionsprozess ist zeitlich und inhaltlich abhängig von unterschiedlichen Parametern (z. B. Reifegrad des Jugendlichen), in der Regel wird die Transition zwischen dem 16. und 18. Lebensjahr vorbereitet und erfolgt anschließend. Eine sorgfältige Planung und Koordinierung zwischen Kinderarzt, der Fachärztin und dem Gesundheitsdienstleister der Erwachsenen ist erforderlich. Die Transition ist nicht verpflichtend, hat in der Praxis keine vorgegebenen Strukturen, die fachlich sowie wirtschaftlich bindend sind. An der unter Federführung der Gesellschaft für Transitionsmedizin erarbeitet S3-Leitlinie (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/186-001>) haben sich über 20 medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften beteiligt. Eine flächendeckende Etablierung konnte bisher nicht erreicht werden.

Daher haben die Kongresspräsidenten, Prof. Ulrike Schara-Schmidt sowie Prof. Tim Hagenacker bewusst das Thema Transition als den Schwerpunkt des Eröffnungssymposiums beim DGM-Kongress 2023 gewählt. Von den unterschiedlichen Modellen in Deutschland ist das „Essener Modell“ (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9898325/) sicherlich ein herausragendes und etabliertes Vorgehen, bei dem die jugendlichen Patienten systematisch an die Strukturen der Erwachsenenneurowissenschaften herangeführt werden. Umfangreiche Dokumentationen und eine unter pädagogischen Gesichtspunkten alters- und reifeadäquate Kommunikation mit dem Patienten sind die Grundbausteine der festgeschriebenen Transitionsabfolge. Der frühzeitige Beginn sowie das gemeinsame Zusammenwirken von Pädiatrie und Neurologie sind die Basis für das Gelingen des Übergangs in die medizinisch-therapeutische Erwachsenenversorgung.

Die Rednerinnen und Redner auf dem Symposium konnten den Benefit für Patient und Behandelnde verdeutlichen. Transition erhöht die Adhärenz, Lebensqualität, Therapieerfolge und wirkt für das Versorgungssetting extrem ressourcensparend. Der umfangreiche Informationspool dient perfekt einem abgestimmten Behandlungsalgorithmus.

Wie sieht es in der Praxis aus? Das Symposium zeigt deutlich, welche strukturellen, wirtschaftlichen sowie inhaltlichen Barrieren in den meisten Behandlungszentren eine Transition verhindern. Ressourcen werden unzulänglich oder gänzlich ver-

weigert, sowohl zeitlich als auch finanziell wird Transition wenig berücksichtigt. Es wird deutlich, dass Transition maßgeblich abhängig ist vom persönlichen Engagement handelnder Personen. Die sowohl in einem G-BA-Papier als auch in der extra erarbeiteten o. g. S3-Transitionsleitlinie umfangreich dokumentierten Rahmenbedingungen sind in der Praxis eher unbekannt.

Welche Ansätze müssen erfolgen, um flächendeckend eine Transition zu ermöglichen? In erster Linie scheint es, das Bewusstsein für einen positiven Effekt auf die Therapie mehr in den Blick

zu nehmen. Natürlich sind die umfangreiche Dokumentation, Kommunikation und Interaktion der Transition mit einem wesentlichen Mehraufwand verbunden, die Verabreichungen von Tabletten und Spritzen dagegen trivial. Bereits im Curriculum der medizinischen Ausbildung ist daher anzusetzen, die strukturell und

systematisch eingebaute Transition als medizinische Intervention zu verankern. Abschließend gab es den dringenden Appell an alle Beteiligten in der Ausbildung sowie in der Klinik, sich dem Thema zu widmen, die studienbasierten positiven Effekte zu berücksichtigen und sich vor Ort für eine Etablierung der Transition zu bemühen.

Auf der anderen Seite ist dringend notwendig, die diversen vom Innovationsfond finanzierten Transitions-Projekte (auch in weiteren Indikationen) zu berücksichtigen und verschärft für eine verpflichtende Umsetzung in den Kliniken zu drängen. Damit verbunden ist die Klärung der Finanzierung und Bereitstellung von Ressourcen.

Patientenfachtag-Symposium im Rahmen des 26. Kongresses des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirats der DGM



Im Anschluss an den Kongress in Essen fand das Patientenfachtag-Symposium statt. Dieses wurde von der Diagnosegruppe Muskelkranke mit sehr seltener/ohne Diagnose (MMOD), der Community der sehr seltenen Myofibrillären Myopathie (MFM) sowie von Eltern junger muskelkranker Kinder organisiert.

Insgesamt fanden sich ca. 110 Interessierte auf Einladung in den Räumen der Universität Essen am frühen Samstagmorgen ein. Es herrschte eine freundliche und gute Stimmung, viele Teilnehmende kannten sich bisher „nur“ über virtuelle Begegnungen, alle freuten sich auf das persönliche Treffen.

Der ursprüngliche Plan, die drei Themenschwerpunkte mit je drei Referaten näher zu durchleuchten, wurde durch zwei kurzfristigen Referentenabsagen durchkreuzt. Die fehlenden Fachvorträge wurden kompensiert mit intensiven Gesprächs- und Austauschrunden.

Myofibrilläre Myopathie

Voller Vorfreude und Spannung nahmen etwa 30 Betroffene am MFM-Strang teil. Denn außer drei spannenden Vorträgen, die uns dort erwarteten, war dies unser erstes großes persönliches Zusammentreffen und entsprechend fröhlich fiel die erste Begrüßung aus. Wenig später wurden wir offiziell von Klaus Grundmann, dem Vorsitzenden der Diagnosegruppe MMOD, zu der wir gehören, begrüßt, bevor Bastian weiter durch den Tag führte.

Den ersten Vortrag hielt Dr. Matthias Türk aus Erlangen zu dem Thema "Versorgung von Patienten mit MFM: eine multi- und interdisziplinäre Aufgabe und Herausforderung". Neben grundlegendem Theoriewissen erhielten wir von Dr. Türk auch viele wichtige praktische Informationen, z. B. Herz- und Lungenprobleme betreffend.

Im zweiten Vortrag von Dr. Rudolf Kley bekamen wir einen guten Einblick in die vielen Forschungsprojekte der Universität Bergmannsheil in Bochum zu myofibrillären Myopathien. Auch wenn es noch ein weiter Weg bis zu einer Therapie ist, so macht es doch immer wieder Mut zu sehen, mit wie viel Engagement die Forschenden versuchen, diesem Ziel näher zu kommen. An beide Vorträge schlossen sich lebhaft Fragerunden an, die unser großes Informationsbedürfnis und Interesse widerspiegeln.

Stefanie Sproß gestaltete ihren Vortrag zum Thema Resilienz sehr lebendig und interaktiv. So konnten wir auch diesem dritten Vortrag noch konzentriert folgen. Sie gab uns viele praktische Tipps und Anregungen zur besseren psychischen Bewältigung unserer Erkrankung mit auf den Weg. Ihr Ziel, dass jeder von uns mindestens einen persönlichen Impuls für seinen Alltag aus ihrem Vortrag mitnehmen kann, wurde sicher mehr als erreicht. Die Pausen zwischen den Vorträgen wurden rege genutzt, um sich mit anderen auszutauschen und neue Kontakte zu knüpfen. Insgesamt fand die Begegnung auf einem sehr hohen persönlichen Niveau statt, es herrschte eine sehr freundliche, angenehme und entspannte Atmosphäre. Zum Abschluss der Vortragsreihe wiesen die Organisatoren noch auf das monatlichen MFM-Online-Treffen hin: Alle Betroffenen sind hierzu sehr herzlich eingeladen. Bei Interesse schreibt einfach kurz an Dörte Lotze (doerte.lotze@dgm.org), um in den E-Mail-Verteiler der MFM-Gruppe aufgenommen zu werden. Die Einladungen erfolgen dann per E-Mail.

Diagnosegruppe MMOD: Muskelkranke mit sehr seltener / ohne Diagnose

Zu Beginn des Patientenfortschrittes hielt Ingo Müller eine kurze Präsentation über die Diagnosegruppe der Muskelkranken mit sehr seltener / ohne Diagnose (MMOD) und ihre Einordnung in die Struktur der DGM. Als besonderes Merkmal steht die Tatsache im Vordergrund, dass die Betroffenen in der MMOD nur wenige mit der genau gleichen Diagnose wiederfinden. Es haben sich kleine Gruppen in der MMOD gebildet, in denen sich Betroffene mit derselben Diagnose in einem Online-Gesprächskreis regelmäßig treffen. Auch die MMOD hat seit Juni 2021 einen allgemeinen Online-Gesprächskreis an dem jeder teilnehmen kann.

Geplant war, dass die Referierenden Prof. Jeanette Erdmann, Prof. Tim Hagenacker und Dr. Mert Karakaya Vorträge über den aktuellen Stand der Wissenschaft halten. Aber Pläne sind dazu da, um geändert zu werden, denn leider konnten Prof. Erdmann und Dr. Karakaya kurzfristig aus gesundheitlichen Gründen nicht referieren.

So hielt anstelle von Prof. Erdmann Prof. Carsten Bönnemann das Referat über die Kollagen VI Muskeldystrophie und andere kongenitale Muskeldystrophien. Professor Bönnemann vom „National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ aus Bethesda, USA, wurde in dem vorhergehenden Kongress mit dem Duchenne-Erb-Preis für sein wissenschaftliches und medizinisches Lebenswerk gewürdigt. Er war somit vor Ort und konnte als einer der Spezialisten für neurologische Muskelkrankheiten weltweit, einen Vortrag über die Wunschthemen der Zuhörenden halten. Er fragte nach den einzelnen Diagnosen im Publikum und ging speziell auf diese ein. Für alle die noch keine Diagnose hatten, enthielt sein Vortrag einen großen An-

teil allgemein gehaltene Themenbereiche. Da er auf das Referat nicht vorbereitet war, nutzte er seine Präsentation für die Vorlesungen für seine Studenten an seinem Institut. Diese war in Englisch und sehr fachspezifisch, Jedoch übersetzte er diese Folien während des Vortrages. So machte er aus den vielen Fachbegriffen für die fachfremden Zuhörer ein verständliches Referat. Am Ende seines Vortrages stellte er sich noch dem Publikum für Fragen und ging sogar in der Pause auf persönliche Fragen ein.

Nach dem Referat von Prof. Bönnemann, sollte der Vortrag über Diagnostik und Genetik von Dr. Karakaya von der Uniklinik Köln folgen. Da der Kongresspräsident Prof. Hagenacker flexibel war, zog er seinen Vortrag vor und referierte über Kongenitale Myopathien mit dem Schwerpunkt Therapie. Der Bereich der Diagnostik wurde ebenfalls behandelt. Er erläuterte den Zuhörenden mit vielen Bildern und Schemata sehr anschaulich was es für verschiedene Myopathien gibt und dass sie alle Folgen diverser defekter Gene sind. Er zeigte auf, wie Therapieansätze aufgebaut sind und dass eine Therapie nur ganz spezifisch auf eine Erkrankung angewendet werden kann. Derzeit gibt es Gentherapien für die Duchenne Muskeldystrophie, der Spinalen Muskelatrophie und der FUS-Amyotrophen Laterale Sklerose. Therapien von myotubulären Myopathien und einzelnen Kongenitalen Muskeldystrophien hat er noch für dieses Jahrzehnt in Aussicht gestellt.

Ein weiterer sehr interessanter Vortrag wurde von Stefanie Sproß zum Thema Resilienz gehalten, der bei den Teilnehmenden des Patientenfortschrittes sehr viel Zuspruch fand. Viele Anwesende haben auch die Zeit genutzt, um Erfahrungen und Informationen auszutauschen sowie neue Kontakte zu knüpfen. Trotz aller Widrigkeiten, hat es die DGM geschafft, einen guten und interessanten Patientenfortschritt zu organisieren. Dank den Referenten, die ihre Vorträge so präsentiert haben, dass Laien sie verstehen konnten und Fachleute sich nicht gelangweilt haben, Unerfahrene eine Grundlage erhielten und Fortgeschrittene Neues erfahren hatten, war für alle etwas dabei. Vielen Dank an die Referierenden, die Organisatoren und die zahlreich erschienenen Besucherinnen und Besucher.

Ingo Müller

Junge Muskelkranke und ihre Eltern

Es gab spannende Themenvorträge mit tollen Referenten und aktiven Austausch in großer Runde. Auch die Resonanz von Eltern und jungen Erwachsenen an dem Tag war sehr gut. Der Morgen startete mit einem Tandem-Vortrag von Dr. Jessica Johannsen, Oberärztin für Kinder- und Jugendmedizin aus dem UKE Hamburg und Christina Dorn, Kontaktperson aus dem Landesverband Hamburg. Die beiden Referentinnen haben gemeinsam einen lebendigen Vortrag zum Thema „Transition – ein gelungener Übergang von der Jugend- in die Erwachsenenmedizin“ gestaltet. Dr. Johannsen hat die medizinische Perspektive dargelegt und Frau Dorn die Sicht als Selbstbetroffene.

Im Anschluss gab es einen Vortrag zum Thema „Aktuelle Diskussion der Gentherapie und die damit verbundenen Chancen zur Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen“ mit Prof. Dr. Schara-Schmidt vom Universitätsklinikum Essen. Sie ist dort leitende Ärztin der Kinderneurologie und stellvertretende Klinik Direktorin. Auch hier gab es im Anschluss viele Fragen der

Zuhörer und einen aktiven Austausch. Wir konnten Prof. Dr. Schara-Schmidt im Januar bereits für ein Interview für unseren bundesweiten Eltern Austausch „Eltern stärken“ zu genau dieser Thematik gewinnen. Sie wird auch im 4. Quartal 2023 wieder für uns Eltern als Interviewpartner für ein weiteres Update zum Thema Forschung für uns da sein.

Als drittes Vortragsthema war Prof. Dr. Wiegand-Greife aus dem UKE Hamburg für das Thema „Umgang mit und Verarbeitung der Diagnose bei meinem muskelkranken Kind – Strategien für Eltern und Familien“ geplant. Aufgrund von Krankheit konnte dieser Vortrag an dem Tag leider nicht stattfinden. Dieser wird jedoch digital in den kommenden Wochen nachgeholt. Das Thema Resilienz und psychologische Unterstützung für Eltern spielt eine sehr relevante Rolle, daher wird die entsprechende Einladung zeitnah erfolgen.

Der Tag konnte mit einem gemeinsamen Eltern-Essen in der L'Osteria abgerundet werden. Neben leckerem Essen wurde sich unter den Eltern ausgetauscht und auch viel gelacht. An dieser Stelle ein sehr herzliches Dankeschön an Ariane Kohlmeier für die Organisation des Elternessens.

Es war schön, so viele Gesichter in live und in Farbe gesehen zu haben. Ein sehr gelungener Tag. – Vielen Dank an alle, die da waren und sich aktiv beteiligt haben.

*Julia Roll
Landesvorsitzende des DGM Landesverbands Hamburg*



Forschungspreise 2023



Besondere Leistungen von Wissenschaftlerinnen und Medizinern im neuromuskulären Bereich werden jährlich durch die DGM gewürdigt. Im Rahmen des DGM-Kongresses am 24. März 2023 in Essen stellten die mit dem Duchenne-Erb-Preis, dem Felix-Jerusalem-Preis, dem Myositis-Nachwuchs-Forschungspreis und dem Junior-Preis Ausgezeichneten ihre preiswürdigen Arbeiten vor und konnten die Urkunden aus den Händen von DGM-Vorstandsmitglied Silke Schlüter entgegennehmen.

Der **Duchenne-Erb-Preis** stellt die höchste wissenschaftliche Auszeichnung der DGM dar. Er wird verliehen für eine herausragende Lebensleistung auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen. Die Verleihung des Duchenne-Erb-Preis erfolgt im Zweijahresrhythmus, jeweils auf dem DGM-Kongress. Der Preis wird in der Regel als nationaler und internationaler Preis verliehen.

PREISTRÄGER DUCHENNE-ERB-PREIS 2023 NATIONAL

Prof. Brunhilde Wirth (Köln)



v.l.n.r. Silke Schlüter (DGM-Vorstandsmitglied), Prof. Tim Hagenacker (DGM-Kongresspräsident 2023), Prof. Brunhilde Wirth, Prof. Ulrike Schara-Schmidt (DGM-Kongresspräsidentin 2023)

PREISTRÄGER DUCHENNE-ERB-PREIS 2023 INTERNATIONAL

Prof. Carsten Bönnemann (NIH Bethesda, US)



v.l.n.r. Silke Schlüter (DGM Vorstandsmitglied), Prof. Carsten Bönnemann, Prof. Ulrike Schara-Schmidt (DGM-Kongresspräsidentin 2023), Prof. Tim Hagenacker (DGM-Kongresspräsident 2023)

Beim **Felix-Jerusalem-Preis**, gestiftet von der Firma Sanofi, werden Verdienste bei der Erforschung von Pathomechanismen und für objektiv nachvollziehbare Therapieerfolge bei allen Formen von neuromuskulären Erkrankungen ausgezeichnet. Er wird jährlich, in der Regel in drei Rängen vergeben.

PREISTRÄGER FELIX-JERUSALEM-PREIS 2023

1. Rang: Dr. Miriam Fichtner (Berlin)

Forschung im Bereich der Immunopathogenese von Myasthenia Gravis



v.l.n.r. Silke Schlüter (DGM Vorstandsmitglied), Dr. Miriam Fichtner, Dr. Silke Raab-Pless (Sponsor Sanofi), Prof. Tim Hagenacker (DGM-Kongresspräsident 2023), Prof. Ulrike Schara-Schmidt (DGM-Kongresspräsidentin 2023)

2. Rang: Dr. Justus Marquetand (Tübingen)

Arbeiten zur Magnetomyographie (MMG) bei neuromuskulären Erkrankungen



v.l.n.r. Dr. Silke Raab-Pless (Sponsor Sanofi), Dr. Justus Marquetand, Silke Schlüter (DGM Vorstandsmitglied), Prof. Jens Schmidt (Vorstand Medizinisch-Wissenschaftlicher Beirat der DGM), Prof. Tim Hagenacker (DGM-Kongresspräsident 2023), Prof. Ulrike Schara-Schmidt (DGM-Kongresspräsidentin 2023)

3. Rang: Dr. Jana Zang (Hamburg-Eppendorf)

Projekt „CHILDYS-RD“ und den daraus resultierenden Publikationen



v.l.n.r. Dr. Silke Raab-Pless (Sponsor Sanofi), Dr. Jana Zang, Silke Schlüter (DGM Vorstandsmitglied), Prof. Julian Großkreutz (Vorstand Medizinisch-Wissenschaftlicher Beirat der DGM), Prof. Ulrike Schara-Schmidt (DGM-Kongresspräsidentin 2023), Prof. Tim Hagenacker (DGM-Kongresspräsident 2023)

Der **Myositis-Nachwuchs-Forschungspreis** wird gestiftet von DGM-Mitgliedern – Ehepaar Dumm und Frau Martini-Franke – soll der Förderung der Forschung auf dem Gebiet der Myositiden dienen und Nachwuchsforscher unterstützen.

PREISTRÄGER MYOSITIS-PREIS 2023

Manuel Graf (Berlin)

Studie und Publikation „SIGLEC1 enables straightforward assessment of type I interferon activity in idiopathic inflammatory myopathies“.



v.l.n.r. Silke Schlüter (DGM Vorstandsmitglied), Manuel Graf, Prof. Jens Schmidt (Vorstand Medizinisch-Wissenschaftlicher Beirat der DGM), Prof. Tim Hagenacker (DGM-Kongresspräsident 2023), Prof. Ulrike Schara-Schmidt (DGM-Kongresspräsidentin 2023)

Der **Junior-Preis** wird gestiftet von der Firma Hormosan Pharma GmbH und soll der Förderung der Forschung auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen dienen, insbesondere auf dem Gebiet der Myasthenie.

PREISTRÄGER JUNIOR-PREIS 2023

Florian Ingelfinger (Zürich)

Studien zur Erforschung der neuromuskulären Erkrankung Myasthenia Gravis

Die DGM bedankt sich bei allen Preisträgerinnen und Preisträgern, ihren Teams sowie den wissenschaftlich Unterstützenden für das Engagement in der Forschung in Bereich der Muskelerkrankungen!



Wegweiserangebot – Patientenlotsen an Neuromuskulären Zentren (NMZ)

Das aktuelle Thema „Patientenlotsen an Neuromuskulären Zentren“ bildete den Auftakt am Vortag des DGM-Kongresses in Essen. Die **Kongresspräsidentin, Prof. Dr. Ulrike Schara-Schmidt**, begrüßte auf dem Symposium ca. 100 Teilnehmende. Im Fokus der Veranstaltung stand der Mehrgewinn von Wegweiser-Angeboten für das medizinische Setting, und damit auch der ökonomische Effekt auf das Gesundheitswesen. Expertenvorträge machten zudem deutlich, dass die Lotsentätigkeit im direkten Kontakt mit den Patientinnen und Patienten nicht nur kommunikativ wirkt. Als Ansprechperson, Vermittelnde und Koordinierende innerhalb des NMZ optimieren die Lotsen die gesamte Versorgungssituation für neuromuskulär erkrankte Menschen erheblich.

Unter dem Titel „Evaluation und aktueller Stand“ gab **PD Dr. Thorsten Langer** (Universitätsklinikum Freiburg) mit Joachim Sproß (Bundesgeschäftsführer DGM) ein Update über den derzeitigen Stand im Pilotprojekt. Als bemerkenswert ist benannt worden, dass nach der jetzt auslaufenden Dreijahres-Projektzeit die Gespräche für eine Verstetigung der Lotsentätigkeit durch Finanzierungsmodelle der Universitätskliniken erste Erfolge zeigen. An den Kliniken wird der positive Effekt auf das Versorgungsmanagement gesehen. Auch die ersten Zwischenergebnisse der projektbegleitenden Evaluation unterstreichen diese Wirkungen, Dr. Thorsten Langer stellte einige Ergebnisse der unabhängigen Evaluation vor.

Prof. Dr. Leonie Sundmacher und M.Sc. Marie Coors (beide TU München) stellten die „Gesundheitsökonomische Sicht auf Wegweiser- und Lotsentätigkeiten in der stationären Versorgung“ vor und kamen zu dem Schluss, dass weiterer Forschungsbedarf im Hinblick auf die Wirksamkeits- und Kostenevaluation von Lotsenprojekten besteht. Konkrete Zahlen zeigte Marie Coors in ihrer Studie über die Cardio-Lotsen: „Die Zahl an Krankenhaus-Wiedereinweisungen konnte für die Interventionsgruppe signifikant reduziert werden und auch die durchschnittliche Krankenhausverweildauer war signifikant geringer. Innerhalb von zwölf Monaten mussten Patienten, die von einem Cardiolotsen betreut wurden, im Schnitt rund zwei Tage weniger im Krankenhaus bleiben.“ Daraus können gesundheitsökonomische Einsparungspotentiale konkret abgeleitet und beziffert werden.



Wolfgang van den Bergh (Herausgeber Ärztezeitung) hielt einen Vortrag mit dem Titel „Gesundheitssystem und Präzisionsmedizin – Dolmetscher für Komplexität gesucht“. Seine Quintessenz fiel deutlich aus: „Ärzte, Kassen, Industrie und Patienten bilden eine Versorgungsalianz, um dem Leistungsversprechen der Politik Rechnung zu tragen!“ Van den Bergh verwies auf die aktuellen politischen Diskussionen und Vorhaben, wie z. B. die Unabhängige Patientenberatung, Gesundheitskioske. Ausgehend vom Versprechen der Ampel-Parteien im Koalitionsvertrag, „für erfolgreich geförderte Projekte, wie die der Patientenlotsen werden wir einen Pfad vorgeben, wie diese in die Regelversorgung überführt werden können“, kam er zu dem Fazit: „Ohne Patientenlotsen und Dolmetscher wird die Versorgung teurer!“

Über „Patientenlotsen im Kontext regionaler Versorgung“ berichtete **Malte Behmer** (BMC, Berlin). Er gab einen Einblick in konkrete Umsetzungsmodelle mit regionalem Bezug. Dabei regte er an, in gefestigten Strukturen funktionierende Lotsenprojekte starten zu lassen. Malte Behmer motivierte die regionalen Akteure mit seinem Fazit, „Gesundheitsregionen können neue Versorgungslösungen in der Fläche ausrollen und dabei bestehende Hürden aus der Regelversorgung überwinden.“ Die Überleitung zur Bundespolitik zeigte er mit Verweis auf die zwei Versorgungsgesetze 2023:

- I. Stärkung der Medizin in der Kommune (u. a. Gesundheitskioske, Primärversorgungszentren, Maßnahmenpaket Gesundheitsregionen)
- II. Stärkung des Zugangs zu gesundheitlicher Versorgung (u. a. Regelungen zu MVZ & Gesundheitsberufen).

Als Gesundheitspolitiker und Bundestagsabgeordneter sprach **Dirk Heidenblut** (Essen) und zeigte „Die Einstufung von Patientenlotsen im Fokus der Fachpolitik – Gesundheitsausschuss“ auf. Der enorme Transformationsprozess im Gesundheitswesen mit den vielen Ansätzen stellt die Gesundheitspolitik vor besondere Herausforderungen. Diese drücken sich auch in den von Malte Behmer erwähnten Versorgungsgesetzen aus. Lt. Dirk Heidenblut werden Ansätze von wegweisenden Lotsenprojekten in die Überlegungen zu Versorgungsgesetzen einfließen.

In einem abschließenden Austausch wurden die Vorteile von DGM-Patientenlotsen herausgestellt. Diese Lotsen organisieren die interdisziplinären Konsultationen, leiten Patienten zu den notwendigen Stellen und übernehmen administrative und organisatorische Aufgaben für ein passgenaues Behandlungs- und Versorgungssetting. Es zeigte sich, wie mehrdimensional die Lotsentätigkeiten positive Wirkungen zeigen. Gerade in den Behandlungen von komplexen Erkrankungen ist für Diagnostik und Therapie eine Koordinierung sinnvoll. Die ressourcenbewussten Effekte steigern Therapieerfolge und bewirken direkte Korrelationen zur Kostenreduzierung.

Für die DGM ist es bedeutend, dass die Patientinnen und Patienten mit einer chronischen und komplexen Erkrankung, die zumeist in ihrer Mobilität beeinträchtigt sind, Unterstützungsmodelle für eine bestmögliche klinische Versorgung erhalten. Von der anspruchsvollen Diagnosestellung bis zur medizinisch-therapeutischen Unterstützung ist die Versorgung oft mit en-

ormem Aufwand verbunden. Indem mit Unterstützung von Patientenlotsen Wartezeiten abgebaut und das medizinische Personal entlastet wird, wird die Gesundheitsversorgung patientenzentrierter organisiert.

Kongresspräsident **Prof. Dr. Tim Hagenacker** zeigte sich von den Vorzügen überzeugt: „In Essen haben wir eine Patientenlotsin, die als Teil der Transition in beiden Kliniken tätig ist. Wir erleben das als sehr positiv, als gewinnbringend. Weil uns durch das, was die Patientenlotsin leistet, mehr Zeit für die Patienten zur Verfügung steht. Der Patient fühlt sich von Anfang an gut mitgenommen, weil die Behandlung nicht erst im Wartezimmer oder im Zimmer des Arztes beginnt.“ Schon jetzt zeige das DGM-Projekt, dass mit Patientenlotsen die limitierten Ressourcen in den neuromuskulären Zentren optimaler zu nutzen seien.

Workshop für die Patientenlotsinnen

Parallel zum 26. Kongress des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der DGM trafen sich in Essen die fünf Patientenlotsinnen der DGM zu einem Workshop. Im ersten Teil des Treffens am Mittwoch und am Donnerstagvormittag widmeten sich die Lotsinnen unter der Leitung von Franz Stefan, Mitarbeiter der Bundesgeschäftsstelle, der „Kommunikation in schwierigen Situationen“.

Erste gute Erfahrungen machte die Gruppe der Patientenlotsinnen schon im Mai 2022 mit einem Fachaustausch in der Gruppe. Die speziellen Konstellationen der jeweiligen Kliniken, in denen die Patientenlotsinnen koordinierend, sektorübergreifend und interdisziplinär als DGM-Mitarbeiterin im pulsierenden Klinikbetrieb agieren, erfordern hohe Kommunikationsfähigkeit. Der empathische, direkte Kontakt zu den Patienten ist die Grundlage für dieses qualifizierte Wegweiserangebot.

Die fünf Lotsinnen konnten sich über ihre auf die jeweilige Klinik abgestimmten Konzepte austauschen, Kommunikationswege erörtert und über mögliche Steuerungsmodelle reflektieren.

Der Lotsinnen-Erfahrungsaustausch beinhaltete auch die Session im Rahmen des Kongresses „Patientenlotsen an Neuromuskulären Zentren“ am Nachmittag. Nähere Informationen über dieses für die Patientenlotsinnen hoch interessante Symposium siehe vorheriger Artikel.

Am nächsten Vormittag stand die Praxis der Patientenlotsinnen im Fokus. Anhand von Fallbeispielen in der Kommunikation, Partizipation und Share Decision Making, wurden für das Tagesgeschäft der Lotsinnen relevante Situationen und Anforder-

ungen erörtert. Möglichkeiten der Intervention, Interaktionsstrategien sowie die situationsadäquate Selbstfürsorge sollen zum Ziel führen, herausfordernde Gespräche zu gelingenden Gesprächen werden zu lassen.

Darüber hinaus wurden die Grenzen der Lotsentätigkeit thematisiert sowie das Thema Belastungen und Ressourcen angesprochen. Die Gruppe der fünf engagierten Lotsinnen gab sich gegenseitig wertvolle Hinweise für erfolgreiches Arbeiten.

Zum Abschluss führte Britta Ney, Patientenlotsin mit Heimvorteil, durchs Universitätsklinikum Essen und verabschiedete die Teilnehmerinnen mit einem Mittagessen im Casino.



Britta Ney (Essen), Eike Hänsel (Leipzig),
Sigrid Blitz (Göttingen), Barbara Wolfram (Jena),
Carola Tackmann (Heidelberg), Franz Stefan (Freiburg)

Abschlussbericht DGM-Forschungsförderung

Simvastatin & YAP-Hemmer als Medikamente für Muskeldystrophie?

Marius Meinhold, Martin Schönfelder & Henning Wackerhage
Professur für Sportbiologie, Fakultät für Sport und Gesundheitswissenschaften,
Technische Universität München

Einleitung

Die Arbeitsgruppe von Prof. Wackerhage hat zum ersten Mal die Rolle des Hippo Signal Transduction Networks und des Hippo Effektors YAP (Gen YAP1) in der Muskulatur demonstriert (Wackerhage et al., 2014). Dabei fördert eine hohe YAP-Aktivität die Proliferation von C2C12 Myoblasten-Zellkultur (Watt et al., 2010), Satellitenzellen (Judson et al., 2012) und Myoblasten in Rhabdomyosarkomen (Tremblay et al., 2014). Im dystrophischen Muskel proliferieren Myoblasten und YAP-regulierte Gene/Proteine wie CTGF sind hoch exprimiert. Die hohe Expression von CTGF ist ausreichend, um Dystrophie bei Mäusen zu erzeugen (Morales et al., 2011). Im Gegensatz dazu verbessert die Hemmung von CTGF das Krankheitsbild bei dystrophischen Mäusen (Morales et al., 2013). Ferner suggeriert die Studie von Whitehead et al., dass der YAP-Inhibitor Simvastatin (Whitehead et al., 2015) das Krankheitsbild bei dystrophischen mdx-Mäusen verbessert. Letztlich lassen Strukturanalysen vermuten, dass sich YAP an das krankheitsverursachende Dystrophin-Protein binden könnte, denn Proteinbindestudien an Mausherzen zeigen, dass sich YAP an den Dystrophin-Glykoprotein-Komplex bindet (Morikawa et al., 2017). Basierend auf diesen Daten haben wir die folgende Hypothese vorgeschlagen: Der Hippo-Effektor YAP bindet sich an den Dystrophin-Glykoprotein-Komplex und ist im dystrophischen Muskel dysreguliert. Diese mögliche Dysregulation von YAP verursacht letztlich die charakteristischen Symptome der Muskeldystrophie. Eine Hemmung von YAP im dystrophischen Muskel, wie z.B. durch Statine, verbessert mehrere Krankheitssymptome wie Fibrose, Entzündung und die defekte Mechanotransduktion.

Das Ziel des Projekts war es die Regulation und Funktion von YAP in zwei Experimenten zu untersuchen:

Experiment 1:

Identifizierung von YAP-Bindepartnern im normalen, dystrophischen und mechanisch stimulierten Muskel

Experiment 2:

Regulation von YAP in menschlichen, dystrophischen Muskelzellen und Effekt von Simvastatin auf YAP

Resultate

Aufgrund der COVID-19-Pandemie hatte sich das Projekt leider verzögert. Wir haben jetzt aber die Zellkultur von menschlichen, immortalisierten, gesunden und dystrophischen Myotuben in München etabliert, so dass wir Muskeldystrophieforschung in Zukunft durchführen bzw. weiterführen können.

Experiment 1:

Identifizierung von YAP-Bindepartnern im normalen, dystrophischen und mechanisch stimulierten Muskel

Ein Ziel unseres Projekts war es, besser verstehen welche Interaktionspartner die Funktion von YAP im dystrophischen Muskel gegenüber dem Gesunden potenziell verändern. Dazu isolierten wir YAP inklusive möglicher Bindepartner aus den Hinterbeinmuskeln von dystrophischen und gesunden Mäusen, um somit die YAP-assoziierten Proteine mittels Massenspektrometrie zu identifizieren. Dies ist eine äußerst komplizierte und zeitintensive Technik, die unserer Kenntnis nach bisher von keiner anderen Arbeitsgruppe publiziert wurde. Dennoch gelang es unserem Doktoranden, Marius Meinhold, das YAP Protein aus Muskeln erfolgreich zu isolieren, sodass es potenziell möglich wäre, bereits bekannte Bindepartner zu identifizieren. Aus technischen Gründen, die vor allem durch die starke Entzündung in dystrophischen Muskeln bedingt sind, war es uns mit den uns verfügbaren Mitteln leider nicht möglich, die Methode dahingehend zu optimieren, dass die massenspektrometrischen Analysen aussagekräftige Ergebnisse liefern können.

Experiment 2:

Regulation von YAP in menschlichen, dystrophischen Muskelzellen und Effekt von Simvastatin auf YAP

Durch die weltweite Covid19 Pandemie verzögerte sich zunächst die Zelllieferung durch unsere Partner vom Zentrum für Myologie in Paris. Nach einigen Wochen der Etablierung, hat es Marius Meinhold aber geschafft die Zellkulturbedingungen für uns zu adaptieren und die Kulturbedingungen zu optimieren. In der Zellkultur vermehren wir zunächst Vorläuferzellen (Myoblasten). In einem zweiten Schritt differenzierten wir diese Zellen zu faserartigen Vorläufern der späteren Muskelfasern (Myotuben) indem mehrere Zellen miteinander verschmelzen. In ersten Versuchen konnten wir bereits feststellen, dass sich die Regulation von YAP in Myoblasten nicht zwischen dystrophischen und gesunden Zellen unterscheidet. Interessanterweise fanden wir aber in dystrophischen Myotuben, dass YAP gegenüber den gesunden Myotuben vermehrt in der aktiven Form vorhanden ist. Abbildung 1 zeigt eine Immun-histologische Färbung des YAP-Proteins (grün) in den Myotuben. Die Zellkerne sind hier in Blau darstellt. Die oberste Bildreihe zeigt Myotuben aus einem gesunden Menschen; die beiden anderen Bildreihen stammen von zwei unterschiedlichen Spendern mit DMD. Wie zu erwarten war, ist das YAP-Protein in den gesunden Zellen kaum im Zellkern zu finden, was für eine mögliche Inaktivierung spricht. Hingegen zeigen die beiden dystrophischen Zelllinien eine vermehrte Ansammlung von YAP im Zellkern.

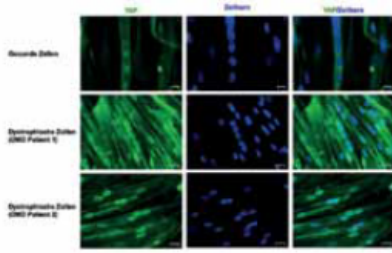


Abbildung 1 Immunologische Fluoreszenzfärbung des YAP Proteins (grün) und des Zellkerns (blau).

Bedauerlicherweise konnten wir diese Ergebnisse in weiteren Wiederholungen nicht replizieren. Wie in Abbildung 2 zu erkennen ist, finden wir sowohl in dystrophischen als auch in gesunden Myotuben, dass sich das YAP-Protein in manchen Zellen im Zellkern und in anderen außerhalb des Zellkerns befinden kann. Derzeitig können wir uns diese sehr heterogenen Ergebnisse nur unzureichend erklären. Das YAP-Protein ist sehr sensibel für verschiedene Zellkulturbedingungen und reagiert schon nach einigen Minuten mit Ortsveränderung in den Zellkern oder aus dem Zellkern heraus. Um die Regulation des YAP-Proteins besser zu verstehen und zudem auch visuell darzustellen, planen wir aktuell weitere Versuche, bei denen wir mittels „Live Cell Imaging“ die Lokalisation des Proteins in Echtzeit verfolgen können.

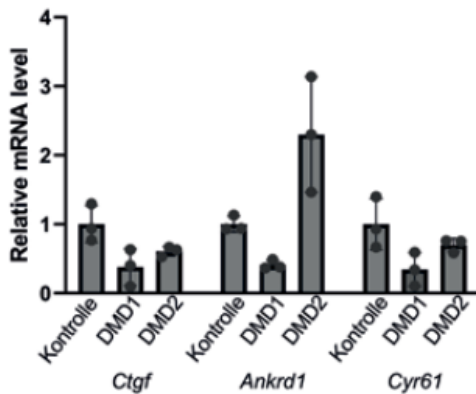


Abbildung 2 Immunologische Fluoreszenzfärbung des YAP Proteins (grün) und des Zellkerns (blau).

In der Literatur finden wir außerdem mehrere Hinweise, dass manche Gene, welche durch die Aktivität des YAP-Proteins reguliert werden, in dystrophischen Patienten und Mäusen verstärkt aktiviert werden. Unser Ziel war es folglich auch, die Gen-Expression dieser YAP-Zielgene in unseren Muskelzellen mittels quantitativer PCR zu bestimmen, um darüber Rückschlüsse auf die Regulation des YAP-Proteins schließen zu können. In Abbildung 3 zeigen wir, dass die Expression der vom YAP-Protein regulierten Gene in Myoblasten dystrophischer Spender sogar etwas niedriger ist, wenn wir sie mit Myoblasten gesunder Spender vergleichen (3A). Wir haben diese Analysen in Myotuben (3B) wiederholt und fanden teilweise eine erhöhte, teilweise auch niedrigere Aktivität dieser Gene (3B).

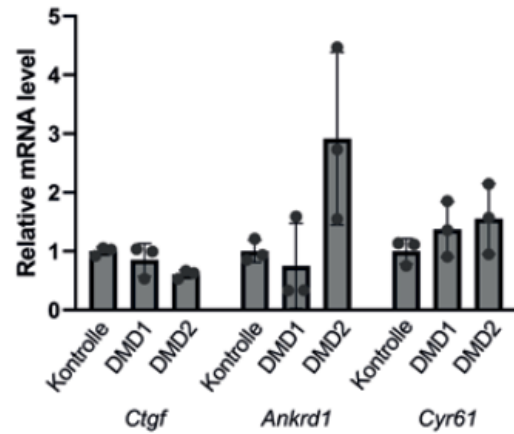


Abbildung 3 Relative mRNA level bekannter YAP Zielgene (CTGF, ANKRD1, CYR61) in gesunden (Kontrolle) und dystrophischen (DMD1, DMD2) Myoblasten (A) und Myotuben (B).

Die Aktivität von YAP auf Proteinebene wird überwiegend durch eine Proteinmodifikation gesteuert, was letztlich auch die Lokalisation in der Zelle (Zellkern/Cytoplasma) beeinflusst. Deshalb untersuchten wir zusätzlich eine spezifische Proteinmodifikation durch sog. Phosphorylierung am YAP-Protein, die mit der Inaktivierung des Proteins und einer Ausschleusung aus dem Zellkern assoziiert wird. Auch hier zeigten sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Zellen gesunder und dystrophischer Spender. Zusammenfassend gehen wir, basierend auf unseren Daten, nicht davon aus, dass YAP in dystrophischen Muskelzellen fehlreguliert ist.

Die bisher gezeigten Ergebnisse ließen uns nicht weniger interessiert die Frage verfolgen, ob die in Tierversuchen gezeigten therapeutischen Effekte von Simvastatin durch die Hemmung von YAP zu erklären sind. Dafür behandelten wir Myoblasten und Myotuben über 24 Stunden mit Simvastatin und quantifizierten wieder die von YAP regulierten Gene mittels quantitativer PCR. Wie wir in Abbildung 4 zeigen, reduziert die Behandlung mit Simvastatin die Expression der YAP Zielgene in gesunden und dystrophischen Myoblasten (4A) und Myotuben (4B) gleichermaßen. Die Regulation der von uns analysierten Gene gelten in der Literatur als etablierte Indikatoren für die YAP Aktivität. CTGF ist aus therapeutischer Sicht besonders interessant, da bereits gezeigt wurde, dass einerseits bei DMD Patienten dieses Gen vermehrt aktiviert wird und andererseits die Manipulation des Gens im Tierversuch Dystrophie-assoziierte Symptome verursachen kann. Den inhibitorischen Effekt auf YAP konnten wir weiterhin bestätigen, da sich YAP in den immun-zytologischen Färbungen weniger im Zellkern befindet. Auch die oben genannte Phosphorylierung, die mit der Inaktivierung von YAP assoziiert wird, nahm nach der Behandlung mit Simvastatin zu.

Zusammenfassend konnten wir mit drei unabhängigen Methoden die Hemmung von YAP in gesunden und dystrophischen

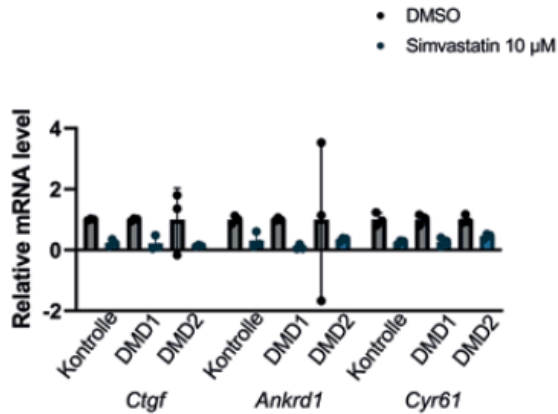


Abbildung 4 Relative mRNA level bekannter YAP Zielgene (CTGF, ANKRD1, CYR61) in gesunden (Kontrolle) und dystrophischen (DMD1, DMD2) Myotuben (A) und Myotuben (B) nach 24 Stunden Inkubation in Simvastatin (10 µM) und Vehikellkontrolle (DMSO).

Diskussion

Dieses Projekt hat uns ermöglicht die Dystrophie-Forschung in München zu etablieren, denn die humanen, immortalisierten, gesunden und dystrophischen Muskelzellen der Pariser Kollegen*innen stellen ein wichtiges Zellkultur-Modell dar. Die COVID-19-Pandemie hat besonders durch die Lieferschwierigkeiten der Zellen und Materialien, unser Projekt leider verzögert. Zudem hat die Identifizierung der YAP-Bindepartner nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen geführt.

Im Gegensatz zur bisher publizierten Literatur zu YAP-Bindepartnern in Herzmuskeln oder Zellkulturmodellen, stellte uns die Isolation aus Skelettmuskeln vor einige Herausforderungen. Hierzu zählt, dass das YAP-Protein nur in geringen Mengen im Skelettmuskel exprimiert ist. Darüber hinaus erschweren große Proteine, wie Kollagen, durch sog. Matrixeffekte die Proteinaufreinigung. Ferner behindern, durch die Entzündung in dystrophischen Muskeln bedingte hohe Menge an Immunglobulinen, die massenspektrometrische Analyse möglicher vorkommender YAP-Bindepartner, die vielleicht nur in sehr geringer Menge vorhanden sind.

Aus den genannten Gründen sind wir nicht überzeugt, dass unsere bisherigen Experimente neue, bisher unbekannte Bindepartner identifizieren konnten, weswegen wir es nicht für sinnvoll erachteten, weitere Mittel für die Analyse mechanisch stimulierter Muskeln aufzuwenden.

Um aber herauszufinden, ob YAP in dystrophischen, menschlichen Muskelzellen aktiver ist, untersuchten wir die Lokalisation, die Gen-Expression von YAP-Zielgenen sowie eine spezifische Phosphorylierung des YAP-Proteins. Unsere eher heterogenen Ergebnisse können die Hinweise in der Literatur zu Dystrophie-Patienten und Tiermodellen nur teilweise bestätigen. Dies liegt vermutlich unter anderem daran, dass Muskelzellen in Kultur nicht die gleichen mechanischen Signale über die Extrazellulärmatrix erfahren wie im lebenden Muskelgewebe. Außerdem können unterschiedliche Differenzierungsgrade zwischen den Zelllinien für die Unterschiede in der Expression der

Zielgene verantwortlich sein.

Die für uns interessanteste Frage war es, ob die im Tierversuch überzeugenden therapeutischen Effekte von Simvastatin und die Reduktion der CTGF-Expression durch die Hemmung von YAP erklären lässt. Wie wir in gesunden und dystrophischen Muskelzellen zeigen konnten, reduziert Simvastatin die Anhäufung von YAP im Zellkern und die Expression von YAP-Zielgenen wie CTGF. Ferner erhöht sich durch Simvastatin die Phosphorylierung des YAP-Proteins, das mit der Ausschleusung von YAP aus dem Zellkern assoziiert wird. Deswegen halten wir es für sehr interessant, die Wirkung von Simvastatin als potenzieller YAP-Inhibitor in vivo zu untersuchen. Sollten die therapeutischen Effekte von Simvastatin im dystrophischen Tiermodell tatsächlich durch die Hemmung von YAP eintreten – wie es unsere Ergebnisse unterstützen – könnten zahlreiche weitere bereits zugelassene Medikamente zur Hemmung von YAP und zur Verbesserung der Dystrophie in Betracht gezogen werden.

Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Studie hat es uns ermöglicht einige interessante Erkenntnisse zur Rolle des Hippo Effektors YAP in der Duchenne Muskeldystrophie zu gewinnen, doch leider waren nicht alle Experimente erfolgreich. Die aus unserer Sicht wichtigste Erkenntnis ist die, dass die Hemmung von YAP die Expression von dem Myopathie-induzierenden CTGF reduziert, was die therapeutischen Effekte von Simvastatin im Tierversuch teilweise erklären könnte.

Zukünftige Studien sollten bekannte Yap-Inhibitoren, die schon als Medikamente schon registriert sind, wie z.B. Simvastatin, Metformin (über AMPK) und Adrenorezeptoren-Modulatoren als Dystrophie-Behandlung zu untersuchen. Mit weiteren Eigenmitteln planen wir das hiermit etablierte Zellkulturmodell nutzen, um in Kooperation mit Dr. Maximilian Saller (Ludwigs-Maximilians-Universität München das Transkriptom mittels RNA-Sequenzierung zu charakterisieren. Mit der Publikation unserer Ergebnisse in wissenschaftlichen Fachjournalen hoffen wir außerdem eine Grundlage zu bieten, YAP-Hemmer möglicherweise auch in klinischen Studien an Patienten zu untersuchen, denn nur so können wir die hier gewonnen Erkenntnisse in vivo verifizieren.

Danksagung

Wir möchten uns bei Prof. Dr. Vincent Mouly für die Übersendung und Überlassung der menschlichen, immortalisierten Muskelzellen bedanken. Danken möchten wir auch Dr. Peter Meinke (Friedrich Baur Institut, München) für die Unterstützung bei der Optimierung der Zellkultur. Letztlich gilt unser Dank auch Dr. Bert Blaauw (Universität Padua, Italien), der uns Muskelproben von gesunden und dystrophischen Mäusen zur Verfügung gestellt hat.

Literatur

Judson, R.N., Tremblay, A.M., Knopp, P., White, R.B., Urcia, R., De Bari, C., Zammit, P.S., Camargo, F.D., and Wackerhage, H. (2012). The Hippo pathway member Yap plays a key role in influencing fate decisions in muscle satellite cells. *Journal of cell science* 125, 6009-6019.

Morales, M.G., Cabello-Verrugio, C., Santander, C., Cabrera, D., Goldschmeiding, R., and Brandan, E. (2011). CTGF/CCN-2 over-expression can directly

induce features of skeletal muscle dystrophy. *JPathol* 225, 490-501.
 Morales, M.G., Gutierrez, J., Cabello-Verrugio, C., Cabrera, D., Lipson, K.E., Goldschmeding, R., and Brandan, E. (2013). Reducing CTGF/CCN2 slows down mdx muscle dystrophy and improves cell therapy. *HumMolGenet*.

Morikawa, Y., Heallen, T., Leach, J., Xiao, Y., and Martin, J.F. (2017). Dystrophin-glycoprotein complex sequesters Yap to inhibit cardiomyocyte proliferation. *Nature* 547, 227-231.

Tremblay, A.M., Missaglia, E., Galli, G.G., Hettmer, S., Urcia, R., Carrara, M., Judson, R.N., Thway, K., Nadal, G., Selfe, J.L., et al. (2014). The Hippo transducer YAP1 transforms activated satellite cells and is a potent effector of embryonal rhabdomyosarcoma formation. *Cancer cell* 26, 273-287.

Wackerhage, H., Del Re, D.P., Judson, R.N., Sudol, M., and Sadoshima, J. (2014). The Hippo signal transduction network in skeletal and cardiac muscle. *Science signaling* 7, re4.

Watt, K.I., Judson, R., Medlow, P., Reid, K., Kurth, T.B., Burniston, J.G., Ratkevicius, A., De Bari, C., and Wackerhage, H. (2010). Yap is a novel regulator of C2C12 myogenesis. *Biochemical and biophysical research communications* 393, 619-624.

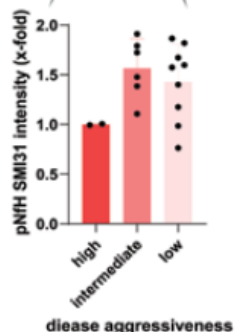
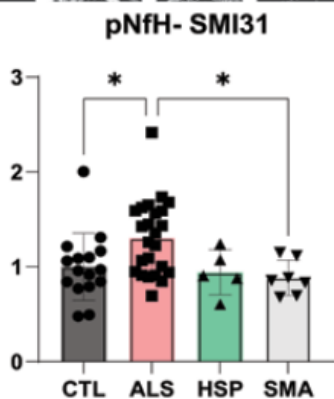
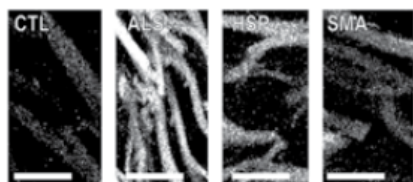
Whitehead, N.F., Kim, M.J., Bible, K.L., Adams, M.E., and Froehner, S.C. (2015). A new therapeutic effect of simvastatin revealed by functional improvement in muscular dystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, 12864-12869.



Abschlussbericht DGM-Forschungsförderung

Hautbiopsien als diagnostisches 'Fenster' in ALS-Patienten

Prof. Dr. Julian Großkreutz und PD Dr. Monika Leischner-Brill



Amiotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine seltene, nicht heilbare degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems. In den letzten Jahren wird ALS aber zunehmend als multisystemische Erkrankung gesehen, da auch andere Nervenzellen wie z.B. sensorische Nervenfasern betroffen sind. Ursächliche Therapien gibt es bis heute keine, auch aufgrund der bisher meist ungeklärten Krankheitsmechanismen und Genetik. Die meisten ALS Fälle treten sporadisch auf, ganz im Gegensatz zur hereditären spastischen Paraparese (HSP) oder spinalen Muskelatrophie (SMA). Die ursächlichen Störungen, die zum Untergang des motorischen Nervensystems beitragen, sind vielfältig. So werden z.B. erhöhter oxidativer Stress, reduzierter Organellen-Transport, mitochondriale Dysfunktion oder toxische Proteinaggregationen vermutet. Neuere Studien zeigen, dass auch das Skelett der Zellen, das sog. Zytoskelett, verändert sein kann. Dieses Zytoskelett ist für Nervenzellen überlebenswichtig, da es grundlegende Funktionen übernimmt, wie z. B. den Transport von Organellen, und für den Durchmesser von Fortsätzen maßgebend ist.

In dem von der DGM-unterstützten Projekt untersuchen wir das Zytoskelett von sensorischen Nervenfasern in Hautbiopsien von ALS-Patienten. Lichtmikroskopisch analysieren wir immunhistologische Färbungen von Gefrierschnitten, in dem wir die Fluoreszenz-Intensitäten der Färbungen vergleichen. Besonders fokussieren wir auf das Zytoskelett der sensorischen Nervenfasern, das aus drei Komponenten gebaut wird: Neurofilamente (Nf), Aktin und Mikrotubuli. Neurofilamente dienen als Biomarker bei der ALS, da diese im Blut und Ner-

Abbildung 1: Zytoskeletale Veränderung in Hautbiopsien von Motorneuronenerkrankten. (oben) Beispiele der Immunfärbung auf phosphorylierte Neurofilamente (pNfH). Kontrolle (CTL), ALS, HSP SMA-Patienten. (mitte) Quantitative Auswertung der Grauwerte der Immunfärbungen in Gesunden, SMA und ALS-Patienten für phosphorylierte Neurofilamente (pNfH-SMI31). (unten) Einteilung der ALS-Patienten mit dem D50-Modell nach Aggressivität ergeben weitere Unterschiede im Proteingehalt von pNfH. Jeder Punkt stellt zusammengefasste Daten eines Patienten dar.

venwasser von Patienten nachgewiesen werden können und mit der Krankheitsaggressivität korrelieren. Da Neurofilamente nur in Nervenzellen vorkommen, müssen diese aus Nervenzellen ausgeschleust werden. Daher ist es wichtig, den Gehalt von phosphorylierten (pNfH) und nicht-phosphorylierte Nf-Formen (npNfH) in den Nervenfasern selbst zu bestimmen und mit dem Gehalt im Blut und Nervenwasser von ALS-Patienten zu vergleichen. Tatsächlich steigt nur in Hautbiopsien von ALS-Patienten, nicht aber von HSP, SMA oder Gesunden, der Gehalt von pNfH und npNfH in den sensorischen Nervenfaserverendigungen an (Abb. 1). Dieser Trend setzt sich im Gehalt von Mikrotubuli fort. Nach Kategorisierung der ALS-Fälle mit Hilfe des D50-Modell zur Krankheitsprogression in milde, intermediäre oder aggressive ALS-Formen, ergeben sich weitere neue Erkenntnisse: in der aggressiven Form der ALS sind npNfH und pNfH deutlich niedriger als in milden oder intermediären ALS-Fällen (Abb. 1). Unsere Daten deuten also auf einen Zusammenbruch des Zytoskelettes bei aggressiver ALS hin. Neurofilamente im Blut und Nervenwasser sind bei diesen ALS-Patienten dementsprechend hoch. In Nervenfaserverendigungen in Hautbiopsien von Patienten

mit milden oder intermediär aggressiven ALS Formen finden wir dagegen eine Erhöhung der zytoskelettalen Komponenten. Letztere könnten auf einen zellbiologisch unbekanntem defensiven Mechanismus von sensorischen Nervenfaserverendigungen hindeuten, die den Untergang von Nervenzellen verzögern könnte.

Das Projekt ist durch die Projektförderung der DGM unterstützt worden.

*PD Dr. Monika Leischner-Brill
Institute of Neuronal Cell Biology
Technische Universität München*

*Prof. Dr. med. Julian Großkreutz
UKSH Campus Lübeck, Klinik für Neurologie
Präzisionsneurologie*



Ein einfacher Test zur Beurteilung der Atemmuskelfunktion

Anfang 2023 wurde in der Fachzeitschrift *Journal of Neuromuscular Diseases* ein Fachartikel über ein Projekt veröffentlicht, das mit finanzieller Unterstützung der DGM am Universitätsklinikum in Münster (UKM) und am UKM-Marienhospital in Steinfurt durchgeführt wurde. In der Arbeitsgruppe von PD Dr. Matthias Boentert konnte ein einfaches Testverfahren zur Abschätzung von Lungenfunktion und Atemmuskelfunktion validiert, d. h. hinsichtlich seiner Anwendbarkeit und Zuverlässigkeit geprüft werden. Es handelt sich um den sogenannten Single-Breath-Count-Test (SBCT), bei dem man nach maximaler Einatmung so lange wie möglich zählt (also 1,2,3...), ohne noch einmal Luft zu holen. Das Ganze erfolgt mit normal lauter Sprechstimme und – mit Hilfe einer Metronom-App – in einem vorgegebenen Tempo von zwei Zahlen pro Sekunde.

Eine Atemmuskelschwäche kann bei vielen neuromuskulären Erkrankungen (NME) auftreten. Üblicherweise ist eine Untersuchung beim Lungenfacharzt oder eine gezielte Messung der Atemmuskelfunktion z. B. im neuromuskulären Zentrum erforderlich, um das Problem frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls den Weg in ein geeignetes Schlaflabor zu bahnen. Dort kann genauer geprüft werden, ob die medizinische Indikation für eine nächtliche Maskenbeatmung besteht. Die zur Atemmuskelfunktionmessung erforderliche Technik wird in aller Regel von neurologischen Facharztpraxen nicht vorgehalten. Grundidee des Projekts von Medizindoktorand Eike Klein (Foto) war es daher zu untersuchen, ob der SBCT als unkomplizierte Screening-Alternative geeignet ist. Die Validierungsstudie wurde mit 100 gesunden Personen und 100 Menschen mit NME durchgeführt.

Ihre Ergebnisse sind vielversprechend: Sowohl bei gesunden Personen als auch bei Menschen mit NME zeigt sich ein klarer statistischer Zusammenhang zwischen dem SBCT-Zählwert und den üblichen Lungenfunktionswerten wie der Vitalkapazität.

Bei Menschen mit NME ist dieser Zusammenhang sogar noch deutlicher als bei Gesunden und findet sich zudem auch in Bezug auf den maximalen Druck bzw. Sog, der bei kräftiger Einatmung erzeugt werden kann und ein direktes Maß der Zwerchfellkraft darstellt. Je schwächer die Atemmuskulatur ist, desto genauer spiegelt der SBCT das Ausmaß des Problems wider. Die Eignung des SBCT als Screening-Untersuchung für NME-Betroffene wird daran deutlich, dass mit dem erreichten Wert beim Zählen hinreichend genau vorhergesagt werden kann, ob eine Einschränkung der Lungenfunktion vorliegt (bei einem Zählwert < 41) oder eine schlafbezogene Atmungsstörung wahrscheinlich ist (bei einem Zählwert < 39); der letzte Aspekt muss aber noch weitergehend untersucht werden.

Der SBCT erlaubt eine Beurteilung der Lungenfunktion und der Atemmuskelfunktion insbesondere dann, wenn keine Lungenfunktionsdiagnostik möglich ist. Er ist einfach durchzuführen, kostengünstig und auch im Rahmen von Telefonvisiten oder Videospiegelstunden einsetzbar.

Referenz: Klein E, Dräger B, Boentert M. Validation of the Single Breath Count Test for Assessment of Inspiratory Muscle Strength in Healthy Subjects and People with Neuromuscular Disorders. *J Neuromuscul Dis.* 2023 Jan 6. doi: 10.3233/JND-221530.



SIGLEC1 ermöglicht eine einfache Beurteilung der Typ-I-Interferon-Aktivität bei idiopathischen entzündlichen Myopathien



Manuel Graf

Die Arbeit von Manuel Graf mit dem Originaltitel „SIGLEC1 enables straightforward assessment of type I interferon activity in idiopathic inflammatory myopathies“ befasste sich mit der Bewertung von Sialinsäure-bindendem Ig-ähnlichem Lektin I (SIGLEC1) als Typ-I-Interferon-Biomarker bei idiopathischen entzündlichen Myopathien (IIM). Verschiedene Studien haben bereits auf die wichtige Rolle von Typ-I-Interferonen bei der Entstehung von Bindegewebskrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) und idiopathischen entzündlichen Myopathien hingewiesen. Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den Nutzen der durchflusszytometrischen Messung der SIGLEC1-Expression auf Monozyten als Biomarker für die Typ-I-Interferon-Aktivität bei Patienten mit idiopathischen entzündlichen Myopathien zu analysieren.

Des Weiteren wurde überprüft, ob die SIGLEC1-Expression im Blut mit der Krankheitsaktivität, spezifischen Autoantikörpern, dem Therapieansprechen und der Typ-I-Interferon-Aktivität in Skelettmuskelbiopsien korreliert (in Wechselbeziehung steht). Eingeschlossen wurden Erwachsene und Kinder mit den Diagnosen Dermatomyositis, Anti-Synthetase Syndrom, Einschlusskörpermyositis, immunvermittelte nekrotisierender Myopathie und Overlap-Myositis, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden. In der Studie wurde herausgefunden, dass die SIGLEC1-Expression bei juvenilen und erwachsenen Patienten mit Dermatomyositis mit der Krankheitsaktivität korrelierte. Die Abnahme der Krankheitsaktivität unter Therapie war mit einer Reduktion der SIGLEC1-Expression verbunden. Patienten mit Anti-Synthetase-Syndrom und Einschlusskörpermyositis hatten nur vereinzelt eine Erhöhung von SIGLEC1, Patienten mit immunvermittelter nekrotisierender Myopathie wiesen keine Erhöhung auf. Die höchste SIGLEC1-Expression

fand sich bei Anti-MDA5-positiven Patienten mit Dermatomyositis, ansonsten konnte jedoch keine spezifische Assoziation von SIGLEC1 mit Myositis-spezifischen Autoantikörpern festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Analyse der SIGLEC1-Expression mittels Durchflusszytometrie die individuelle Bewertung der Interferon-Aktivität bei Patienten mit idiopathischen entzündlichen Myopathien ermöglicht. SIGLEC1 könnte somit im klinischen Alltag als einfach zu verwendender Typ-I-Interferon-Biomarker für die Überwachung der Krankheitsaktivität und die Bewertung des Therapieansprechens Verwendung finden. Eine Veröffentlichung der Arbeit erfolgte in der Zeitschrift „RMD Open“ und ist unter folgendem Link zu finden: <https://rmdopen.bmj.com/content/8/1/e001934>

Der Preisträger Manuel Graf wurde 1988 in Stuttgart geboren. Er hat im Rahmen seines Medizinstudiums verschiedene Praktika absolviert, unter anderem in Berlin, Bayern und São Paulo/Brasilien. Sein Praktischen Jahr hat er in der Inneren Medizin des Sana Klinikum Lichtenberg, in der Chirurgie der DRK Kliniken Köpenick und in der Urologie des Campus Charité Mitte in Berlin absolviert. Aktuell ist Manuel Graf Assistenzarzt in Weiterbildung für Innere Medizin/Gastroenterologie am Sana Klinikum Lichtenberg in Berlin. Für die oben beschriebene Arbeit ist ihm der von Josef und Denis Dumm sowie Jutta Franke-Martini gestifteten Myositis-Nachwuchs-Forschungspreis 2023 verliehen worden.

Silke Schlüter,
Diagnosegruppe Myositis

Palliativmedizinische Versorgung bei neurologischen Erkrankungen

SK2-Leitlinie



Ausgegangen von der Klinischen Kommission für neurologische Palliativmedizin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

(DGN) und unter Koordination von Prof. Ploner sowie Prof. Rolke ist die SK2-Leitlinie erarbeitet worden. Mit den Hauptzielen Awareness für palliative Versorgungsbedarfe neurologischer Patient:innen, Hilfestellung für die Kommunikation in der Neurologie tätiger Ärzt:innen für Palliativthemen, Information für Patient:innen mit nicht-heilbaren, lebenszeitverkürzenden neurologischen Erkrankungen und deren

An- und Zugehörige sowie Unterstützung für an der Palliativversorgung beteiligte nicht-neurologische Berufsgruppen bei der Betreuung neurologischer Patient:innen. Ein besonderer Dank geht dabei an Tatjana Reitzig, die sich als DGM-Vertreterin in den Prozess eingebracht hat. <https://dgn.org/artikel/s2k-leitlinie-palliativmedizinische-versorgung-neurologischer-erkrankungen>

Working towards a patient-centered Global Myositis Alliance: call for partnership

Der Leitartikel "Working towards a patient-centered Global Myositis Alliance: call for partnership" wurde vor Kurzem in dem renommierten Journal "Clinical & Experimental Rheumatology – CER" veröffentlicht. In diesem Aufruf zur Partnerschaft plädieren engagierte Patientenvertreter aus Deutschland, Schweden, der Tschechischen Republik, Großbritannien, den USA und den Niederlanden, für eine verstärkte internationale Zusammenarbeit mit Patientenselbsthilfegruppen. Durch ein globales Miteinander können Patientengemeinschaften gestärkt und Patienten auf der ganzen Welt leichter und besser unterstützt werden. Benchmarking effektiver Unterstützungsstrategien kann zu einer effizienten Nutzung begrenzter Ressourcen führen und den Austausch von Daten beschleunigen. Diese Global Myositis Alliance – GMA bietet ebenfalls die Möglichkeit, Partnerschaften mit internationalen Forschungsteams auszubauen und so die Bedeutung von Forschungsthemen hervorzuheben, die oft übersehen werden, für Patienten aber von entschei-

dender Bedeutung sind. Das Ziel ist, das Leben von Menschen mit Myositis verbessern zu wollen. Dafür ist ein gemeinsames Vorgehen von Fachleuten und Patientenselbsthilfegruppen/-organisationen der einzige Weg!

Der komplette Leitartikel steht in englischer Sprache auf der Webseite des „Clinical & Experimental Rheumatology“ als PDF zum Download zur Verfügung: www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=19327.

In Gedenken an Jan Johnsson († 2023).

Silke Schlüter,
Diagnosegruppe Myositis



CMT-Gipfeltreffen in Paris

1st European CMT Specialists' Conference am 9. bis 10. Juni 2023 in Paris



Wie auch viele andere neuromuskuläre Krankheiten, die in der DGM ihre Patientenorganisation gefunden haben, gehört auch die CMT/HMSN zu den seltenen Krankheiten, ja sie ist mit einer Prävalenz von 2500 : 1 und vermutlich einer hohen Dunkelziffer sogar eine der häufigsten seltenen Krankheiten.

CMT/HMSN wurde vor knapp 140 Jahren erstmals von den Franzosen Jean-Martin Charcot und seinem Schüler Pierre Marie vom Hôpital de la Salpêtrière in Paris und dem Briten Howard Henry Tooth beschrieben. Trotzdem, eine kausale Therapie gibt es für die zahlreichen Typen der CMT bis heute nicht. Das ist der Grund, warum wir darüber nachgedacht haben, wie man in die Forschung zu CMT neuen Schwung bringen kann. Und der Schlüssel könnte die Verbindung von drei Stichworten oder Ansätzen sein: Strukturierte Kooperation, Zugang zu den Patientendaten, und Mobilisierung der Patienten – dies aber nicht auf Deutschland beschränkt, sondern europäisch organisiert, mit einer Verbindung in die USA und den Rest der Welt.

Patienten rufen CMT Spezialisten zu einer Konferenz

Warum soll die Initiative nicht einmal von den Patienten ausgehen. Sie sind es doch, die unter der Krankheit leiden und eines Tages von einem Heilmittel profitieren werden. Auch hier aktiv zu werden, kann Selbsthilfe sein, was doch das Ziel der Gründung und seit Jahren Gegenstand der Arbeit der DGM ist.

Im Jahre 2020 ist die DGM der European CMT Federation (ECMTF) beigetreten, vertreten durch den Vorsitzenden der CMT/MSN-Gruppe in der DGM, Ingolf Pernice. Über die Fortführung der schon seit fünf Jahren durchgeführten Sensibilisierungskampagnen hinaus hat er mit dem Präsidenten der ECMTF, Daniel Tanesse, als großes neues Ziel der ECMTF die Veranstaltung einer Konferenz zur Umsetzung dieses neuen Ansatzes vereinbart. Rund 100 Teilnehmende aus Europa, den USA, Israel, Korea und Australien, darunter über 60 führende CMT-Forschende als Referierende und Diskutanten, 10 Nachwuchswissenschaftler mit Postern zu ihren Projekten, rund 20



Das Plenum



Stephan Züchner



Alexandre Méjat, Daniel Tanesse, Ingolf Pernice

Vertreter der europäischen und drei Vertreter der drei großen amerikanischen Patientenorganisationen sowie rund 10 Vertreter an CMT interessierter Unternehmen als „industrielle Partner“ kamen dafür zusammen. Da wurden im ersten – wissenschaftlichen – Teil der Stand und die Zukunftsperspektiven der CMT-Forschung erörtert; dann am zweiten Tag ging es im strategischen Teil der Konferenz darum, neue Wege zum gemeinsamen Ziel zu entwickeln: Therapien für die diversen Formen der CMT.

Was ist neu?

Das Neue an der Konferenz war, dass nicht nur Wissenschaftler, sondern alle relevanten „stakeholder“, also Grundlagenforschende, Kliniker und Therapeuten auf der einen Seite und Vertreter der Patienten, der Industrie und der Politik, andererseits, als Partner aktiv beteiligt waren. Die strukturierte Verbindung der Expertise aller Partner verspricht bisher nicht gekannte Synergien im Sinne einer zirkulär anreichernden Erkenntnis der verschiedenen Perspektiven, ohne die eine so komplexe Krankheit wie die CMT kaum erfolgreich angegangen werden kann. Das Thema der seltenen Krankheiten steht in der EU schon seit über 20 Jahren auf der Agenda, 2021 wurde es Priorität der EU-Ratspräsidentschaft. Unser Anspruch ist es, zwar begrenzt auf CMT, aber doch als Modell für andere seltenen Krankheiten jetzt, wenn schon keine „Zeitenwende“ einzuleiten, so doch gemäß den Stichworten strukturierte Kooperation, Zugang zu den Daten und Mobilisierung der Patienten einen starken neuen Impuls für die medizinische Forschung auf diesem Gebiet zu geben.

Und das Konzept ging auf: Praktisch alle Wissenschaftler, Kliniker und Therapeuten mit wissenschaftlichem Interesse, die wir eingeladen haben, haben nicht nur zugesagt, sondern sind tatsächlich auch gekommen. Das positive Echo verstärkte sich bis zum vorläufigen Schluss: Die Veranstaltung im Juni 2023 wurde zu einem großartigen Erfolg.

Paris als Tagungsort – eine Herausforderung

Warum Paris? Gibt es für die Auswahl des Tagungsortes für die erste europäische CMT-Spezialisten-Konferenz einen besseren Ort als den, wo die Krankheit entdeckt wurde? Und gibt es für das Networking in freundlicher Umgebung vertieft und auf eine gute Zusammenarbeit aller Teilnehmenden angestoßen werden kann – zum Wohle der CMT-Patienten –, einen besseren Ort als

das Haus, in dem der Entdecker Charcot damals gewohnt hat? Paris ist europäisch, Paris liegt verkehrsmäßig günstig und ist als Stadt attraktiv. Hier pulsiert das Leben, hier können Forscher inspiriert werden nach dem Motto: „together against CMT“ – gemeinsam gegen CMT.

Die DGM hat das Projekt im Rahmen der Forschungsförderung unterstützt, ebenso wie es dann auch die Schwestergesellschaft AFM-Téléthon tat. Aber auch von unseren „industriellen Partnern“ kamen erhebliche Zuschüsse, ohne die eine solche Konferenz nicht hätte realisiert werden können. Den größten Teil des Finanzbedarfs konnten wir dank einer Förderung durch das European Joint Program for Rare Diseases (EJPRD) decken. Dort waren genau im richtigen Moment Mittel für Veranstaltungen zum „networking“ bei seltenen Krankheiten ausgeschrieben, genauso, wie unsere Konferenz konzipiert war.

Der wissenschaftliche Teil der Konferenz

Es konnten zwei herausragende Wissenschaftler, der bekannte französische CMT-Spezialist Sharam Attarian (Marseille), und Stephan Züchner (Miami), einer der führenden Genetiker im CMT-Bereich, in ihren Reden zur Eröffnungssitzung über aktuelle Projekte und die Perspektiven der CMT-Forschung berichten.

Vor diesem Hintergrund wurde sogleich die Arbeit der drei parallel geschalteten Arbeitsgruppen aufgenommen, geteilt nach den „Disziplinen“

1. Bio- und medizinische Grundlagenwissenschaft: „Von den Daten (-management und -analyse) zu den Therapien“
2. Kliniker (Forschung zu Diagnose und Behandlung): „Die Potenziale der Genanalyse und der Gentechnik“, und

3. Chirurgen und Physio-, Ergo- und Logotherapeuten: „Herausforderungen und spezifische Aufgaben der Therapeuten“.

Jeweils drei einführende Referate bereiteten den Boden für intensive Diskussionen unter der Leitung je eines Wissenschaftlers und eines Vertreters der Patientenorganisationen.

Im Mittelpunkt standen die jüngsten Fortschritte der Forschung, aber auch die aktuellen Hindernisse und Schwierigkeiten, die aktuell zum Stocken der Weiterentwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren führen. Hierzu gehören das Problem der ausreichenden Finanzierung, aber auch die Heterogenität der Erkrankung, die es erschwert, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zum Einsatz am Patienten zu bringen. Bei ca. 125 verantwortlichen Genen bzw. ihrer Mutation klingt es fast utopisch, idealerweise eine nicht nur effiziente, sondern auch sichere, vorhersehbare, und günstige Therapie für jeden CMT-Typ auf den Markt zu bringen. Und das betrifft nur die Patienten mit eindeutiger Diagnose. Die Einordnung genetischer Varianten unklarer Signifikanz erfordert mehr denn je die internationale Zusammenarbeit, da nur durch die Analyse einer großen Anzahl von Fällen jeweils eine genetische Diagnose und damit auch Zugang zu Therapieansätzen möglich wird. Obwohl die meisten Therapien, die aktuell auf klinische Prüfung warten oder wo klinische Studien bereits anlaufen, auf spezifische Subtypen abzielen (so die CRISPR-Cas9/siRNA/ASO Therapien), werden immer mehr Therapien entwickelt, die für eine ganze Gruppe von Subtypen in Frage kommen könnten (z. B. HDAC6-Inhibitoren). Darüber hinaus ist es, selbst wenn vielversprechende Therapien in klinische Studien zum Einsatz kommen, noch unklar, ob und wie wir einen Heilungserfolg überhaupt verlässlich messen können. Das erfordert den Einsatz gut geschulter Therapeuten und neuer Messverfahren, wie zum Beispiel die Muskelfettmessung mittels MRT. Berichtet wurde auch von einem australischen Projekt, weltweite Standards für die Erfolgsmessung von Therapieansätzen (clinical outcome assessment) zu entwickeln.

Eine Reihe weiterer wichtiger Lösungsvorschläge wurden diskutiert, die z.T. Gegenstand internationaler Kollaborationen sind und weiter ausgebaut werden können. Die Diversität der Erkrankung hat den Einsatz neuer Technologien, wie beispielsweise das „Deep Phenotyping“, also die genaue Beschreibung der Erkrankung von klinischer bis molekularer Ebene, oder den Einsatz künstlicher Intelligenz und neue experimentelle Modelle wie 3D-Zellsysteme hervorgebracht. Alles setzt eine gemeinsame Organisation und die Einigung auf Verfahren für den Zugang zu den Daten voraus, aber auch die Interoperabilität von Datenbanken bzw. Patientenregistern, wofür etwa der Aufbau Cloud-basierter Plattformen ins Gespräch gebracht wurde.

Strategien effizienter CMT-Forschung

Wie kann man die hoch gesteckten Ziele der Forschung erreichen? Dem diente der „strategische“ Teil der Konferenz. Wiederum in drei Arbeitsgruppen ging es um Problemanalyse und Lösungsvorschläge, aber auch um das Zusammenspiel der drei Ansatzpunkte: Engere Kooperation organisieren, die bei den Patienten erhobenen Gesundheitsdaten für die Forschung verfügbar machen und die CMT-Betroffenen aktiv in den Prozess der Forschung und Entwicklung einbinden:

1. Strukturierte Kooperation: Schaffung einer Europäischen CMT Forschungs-Vereinigung
2. CMT Datenmanagement: Auf dem Wege zu einem integrierten CMT-Patientenregister
3. Mobilisierung der Patienten: Was können Wissenschaftler, Kliniker und Therapeuten erwarten und empfehlen?

Tatsächlich ergab sich ein Konsens der jetzt interdisziplinär gemischten Gruppen, die sehr bedacht und kreativ Bedarf und Möglichkeiten einer effektiver organisierten Forschung diskutierten: In der Analyse war man sich einig, dass drei Faktoren das Leben der Forscher und damit die Forschung zur CMT schwer machen: Erstens fehlt es am Geld. Zweitens ist effektive Forschung zu einer Krankheit nur möglich, wenn die Wissenschaftler entsprechende Patientenzahlen haben, also über ausreichend Daten zum Vergleich und zum praktischen Testen theoretisch möglicher Lösungsansätzen verfügen. Und drittens – dies erklärt, warum Daten nur unzureichend systematisch erhoben und verfügbar gemacht werden – finden diejenigen engagierten Wissenschaftler, Ärzte und Therapeuten selten die entsprechende Anerkennung.

Und noch eine damit verbundene Erkenntnis hat sich im Raum verbreitet: Einige Wissenschaftler, selbst manche Kliniker sind geneigt, die selbst erhobenen Daten wie einen Schatz zu hüten, aus Konkurrenzdenken. Die einzigen, die dieses Problem lösen können, seien die Patienten selbst. Denn ja, ihnen gehören die Daten, auch wenn sie in den Datenbanken der Kliniken und Forschungslabors lagern. Wenn wir als Patienten es aber



schaffen, die Verfügbarkeit unserer Daten für die CMT-Forscher insgesamt sicherzustellen, kann das für die Forschung im Zeitalter der Digitalisierung und vor allem der künstlichen Intelligenz eine Zeitenwende bedeuten. Hier sieht Wolfgang Pernice aus New York ein riesiges Potential. Ohne eine Mobilisierung der Patienten in diesem Sinne bleibt die Hoffnung auf eine Therapie der CMT trotz aller zu beobachtenden Ansätze und laufenden Studien eher gering.

Gemeinsam sind wir stärker: Was nehmen wir mit?

Im Verlauf der Vorbereitungen der, und im Blick auf die Thematik der Konferenz sind nicht nur die tschechische und die ungarische CMT Patientenorganisation der ECMTF beigetreten, sondern als assoziierte Mitglieder auch die drei großen amerikanischen CMT-Patientenorganisationen, die CMTA, die CMTRF und die HFN. Damit vertritt die ECMTF jetzt weitere hunderttausende Patienten. Im Sinne der Verfügbarkeit der Daten für die Forscher wurde in Paris erstmals die Bereitschaft geäußert, die amerikanischen Register Forschern auch aus Europa zu öffnen, so wie von dort aus bereits heute Forschungsgelder für europäische Projekte zur Verfügung gestellt werden. Entscheidendes Motto ist für alle das gemeinsame Ziel, endlich eine Therapie zu finden, wo auch immer, in Interesse der Patienten: „together we are stronger“. Die engere europäische, aber auch die transatlantische Zusammenarbeit sind erste wichtige Schritte. wDie nächsten werden folgen.

Das Haus, in dem Jean-Martin Charcot in Paris lebte, als er die CMT entdeckte und erstmals beschrieb, war mit seinem Garten ein idealer Ort, bei dem die geladenen, im CMT-Bereich aktiven Forscher, Ärzte, Therapeuten, Patientenvertreter und Unternehmer „netzwerken“, ja zu einer dynamischen Gruppe zusammenwachsen konnten.

Aber was nehmen wir von der Konferenz in Paris mit? Vincent Timmerman, berühmter CMT-Forscher aus Antwerpen, hat in seinen Schlussfolgerungen eine Vielzahl von Punkten aufgeführt, mögliche „take-aways“ aus Paris.

Dazu gehören eine Vielzahl von aktuellen Informationen aus der Forschungslandschaft, dann aber auch Aufgaben für die Zukunft: Ein Gedanke war, eine europäische CMT-Forschervereinigung („European CMT Research Association,“ ECRA) zu gründen. Sie könnte als „Incubator“ für die grenzübergreifende Forschungsprojekte Hilfestellung dienen, Mittel für die Antragstellung

bereitstellen und konkret auch bei der Beantragung von Forschungsmitteln helfen.

Im Bereich Datenmanagement kann an Erfahrungen mit schon existierenden Patientenregistern angeknüpft werden. Das französische „Filnemus“ und das deutsche CMT-Net sowie die Datenbanken der amerikanischen CMTA („Patients as Partners“, PaP) und HFN (GRIN) sind Beispiele, von denen wir lernen, und eine Basis, auf die wir aufbauen können. In Europa ist das größte Problem wieder das Fehlen einer langfristigen Finanzierung, aber auch die Zersplitterung der existierenden Datensammlungen. Mit dem EU-finanzierten Projekt EuroNMD wird versucht, übergreifend für alle neuromuskulären Krankheiten eine Schaltstelle („registry hub“) zu bauen. Auch die europäische Initiative TREAT-NMD, ein „Exzellenznetzwerk“ führender Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen, bemüht sich um die Errichtung internationaler harmonisierter Patientenregister. Wegen zahlreicher Gemeinsamkeiten der neuromuskulären Krankheiten liegt es nahe, in diese Initiativen auch die CMT-Register zu integrieren. Aus Frankreich wird von der integrierten Datenbank für alle seltenen Krankheiten „BaMaRa“ berichtet. Ob gegenüber diesen übergreifenden Ansätzen der Vorschlag, ein europäisches, aber auf CMT spezialisiertes Register (European CMT Patient Registry, ECPR) zu schaffen vorzugswürdig ist, ist zu prüfen. So oder so gibt der Verordnungsvorschlag der Kommission für die Schaffung eines europäischen Gesundheitsdatenraums („European Health Data Space“, EHDS) Grund zur Hoffnung, dass für zahlreiche Probleme beim Aufbau eines solchen Registers eine Lösung gefunden werden kann.

Dass wir Patienten in der CMT-Forschung eine entscheidende Rolle spielen, ist eine Banalität. Die Mobilisierung zur aktiven Mitwirkung ist gleichwohl weitgehend nicht gelungen. Je seltener der CMT-Typ, desto geringer aber ist die Chance auf eine zugelassene Therapie, weil noch nicht einmal die nötigen Teilnehmer für Studien gefunden werden. Als Beispiel wird CMT4C beschrieben, bei der eine Gentherapie bereits gefunden wurde. Die Gründung einer „CMT4C patient task force“ soll hier helfen. Sie könnte Modell für andere CMT-Subtypen werden.

Poster-Wettbewerb – Interviews – Dokumentation

Den Reichtum der Informationen, Ideen und Vorschläge, die auf der Konferenz präsentiert und diskutiert wurden, wird man erst ermessen können, wenn die Aufzeichnungen der Vorträge und Diskussionen verfügbar sind. Dazu seien abschließend zwei

besondere Aktionen erwähnt, mit denen die Nachwuchswissenschaftler gefördert und die Bedeutung der Konferenz für die Teilnehmer und die Öffentlichkeit vorläufig nachvollziehbar sei mögen.

Zur Konferenz waren auch junge Forscher geladen, die ihre spannenden Projekte mit Postern erläuterten. Für das beste Poster war ein Preis ausgesetzt, den Wettbewerb leitete Filippo Genovese, der I. Vizepräsident der ECMTF. Eine Jury bestehend aus drei Spitzenforschern, Mary Reilly aus London, Sharam Attarian aus Frankreich und Kleopas Kleopa aus Zypern, wählte zwei hervorragende Poster als preiswürdig aus, zwei jungen Französisinnen aus Marseille waren die Preisträgerinnen. Der Preis bestand neben einem kleinen Preisgeld in der Möglichkeit eines Interviews, mit dem ihr Erfolg publik gemacht werden kann. Nach dem Abschluss der Konferenz wurden die beiden von Stephan Züchner aus Miami und Alexandre Méjat (EURORDIS & AFM Téléthon) interviewt und konnten über ihre Projekte sprechen und ihre Eindrücke von der Konferenz schildern.

Um ein etwa breiteres Bild von der Konferenz zu geben, haben der Generalberichterstatter der Konferenz, Vincent Timmerman und drei weitere Berichterstatter aus den Arbeitsgruppen, Raffel Sivera, Maika Dohrn und Andrea Cortese, abschließend in weiteren Interviews den Fragen von Vertretern der Patientenorganisationen aus Israel, Rumänien, den USA Italien und dem Vereinigten Königreich geantwortet.

Ingolf Pernice

KCTD11: a new gene in Charcot-Marie-Tooth disease?

Jihane Seddachi, Zahra Haidar, Amelha Pazar, Namia Raouf-Thalib, Christa Campi, Nicole Lertzer, Anni Mäkelä, Rouba Jabouf, Namia Raouf-Thalib, Valérie Delague

INSERM U1080 U1301, Marseille France, *Department of Human Genetics, Ghent and Research Program Brain of Vrije Universiteit Brussel University, Belgium, †Neurology, Department of Clinical Medicine, U. Diego Portales University, Valparaíso, Chile, University of East London, Essex, United Kingdom

INTRODUCTION

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is one of the most common inherited neurological disorders with an estimated overall prevalence of 1 in 5,000. Clinically, the disease is characterized by progressive muscular weakness starting at the distal extremities, loss of reflexes, loss of deep tendon reflexes, associated with mild to moderate distal sensory loss. We describe a new subtype of demyelinating CMT, and the identification of the underlying molecular basis in a large consanguineous family from the Middle-East, through Whole Genome Sequencing. Our aims are to:

- 1) Demonstrate that KCTD11 is a new defective gene in CMT and study the pathophysiological mechanisms underlying the disease
- 2) Study the role in the Peripheral Nervous System (PNS)

GENETIC ANALYSIS

WHOLE GENOME SEQUENCING

Figure 1: Pedigree from the affected family (I-V) and chromosome of patient and carrier showing the homozygous mutation identified in KCTD11 (NM_015222.4): c.4378G>A (p.L1292P) (R1292P).

KCTD11

Figure 2: (A-E) Inset of the identified c.4378G>A variant on KCTD11 protein. The top section indicates a shift in the reading frame, and predicts leads to a truncated protein of 192 a.a. ETE: Truncated, Basic domain, Putative and One Finger. (B) Schematic representation of KCTD11. (C) KCTD11 interacts with the ETE domain of the ETE domain. (D) KCTD11 interacts with the ETE domain of the ETE domain. (E) KCTD11 interacts with the ETE domain of the ETE domain.

KCTD11 LOSS OF FUNCTION: EFFECTS ON MYELINATION?

METHODS

In vitro myelin model: Cortical Foot Ganglion neurons (DFGN) (Schwann cells (SC) coculture from E18.5 mice embryo)

1. Primary Schwann cell isolation and culture

2. Primary DFGN isolation and culture

3. Coculture of Schwann cells and DFGNs

4. Immunofluorescence analysis of myelin sheath formation

5. Quantification of myelin sheath thickness

6. Western blot analysis of myelin proteins

7. Electron microscopy of the distal part of sciatic nerve

RESULTS

Figure 3: Immunofluorescence analysis of myelin sheath formation in cocultured Schwann cells and DFGNs. The loss of Kctd11 leads to altered myelination in vitro.

Figure 4: Electron microscopy of the distal part of sciatic nerve. The loss of Kctd11 leads to altered myelin structure and myelin degradation in mice peripheral nerves in vivo.

CONCLUSION

We have identified KCTD11 as a new causative gene in Charcot-Marie-Tooth disease. We show that the loss of kctd11, in vitro and in vivo, leads to reduced and altered myelination. Our results brings new insights into the genetics and pathophysiology of Charcot-Marie-Tooth disease by describing KCTD11 as a new player in PNS myelination.

Stellungnahme der deutschen Ad-Hoc-Kommission DMD zur FDA-Zulassung der Genadditionstherapie für Jungen mit Duchenne Muskeldystrophie



Die europäische Zulassungsagentur EMA hatte bereits im Vorfeld angekündigt, dass die vorliegenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie noch nicht ausreichen und sie eine mögliche Marktzulassung für das Präparat erst nach Einbeziehung und Vorlage der Studienergebnisse aus der laufenden Phase-III-Studie (EMBARK – NCT05096221) prüfen wird. Die Ergebnisse aus dieser Studie werden im 4. Quartal 2023 erwartet.

Für betroffene Kinder und deren Familien in Deutschland ergeben sich daraus selbstverständlich viele Fragen: Wann ist mit einer Zulassung im deutschen Wirtschaftsraum zu rechnen? Kann das Präparat bereits vor Zulassung in Deutschland verabreicht werden und wenn ja, unter welchen Umständen? Was passiert, wenn mein Kind prinzipiell für die Therapie geeignet wäre, bald aber aufgrund seines Alters aus dem oben genannten Alterskorridor fällt? Gibt es ausreichend Wissen über die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates und viele Fragen mehr.

Um in Deutschland eine möglichst einheitliche und mit allen Parteien ausreichend abgestimmte Strategie erarbeiten und eine homogene Antwort auf die vielen drängenden Fragen geben zu können, hat die Fachgesellschaft für Neuropädiatrie (GNP e.V.)

für die gesamte D-A-CH-Region eine sog. Ad-Hoc-Kommission DMD gegründet, die aus verschiedenen Expertinnen und Experten von in der Gentherapie erfahrenen Zentrumsvertretungen aus allen drei Ländern zusammengesetzt ist.

Die Kommission arbeitet mit Hochdruck und in sehr guter Abstimmung mit der deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM e.V.), anderen nationalen Patientenvertretungen und dem Inverkehrbringer des Produktes in den genannten Ländern, der Roche Pharma AG, an einheitlichen und verlässlichen Rahmenbedingungen und Strukturen für die zukünftige Anwendung der neuen Gentherapie. Die Kommission hat auch bereits mit Vertretungen der Politik in den einzelnen Ländern, in Deutschland auch mit den Spitzenverbänden der Krankenkassen, Kontakt aufgenommen, um eine einheitliche Vorgehensweise anzustreben. Die Situation wird demnach regelmäßig evaluiert und neu bewertet.

Eine entsprechende Kontaktliste der in der Gentherapie erfahrenen Behandlungszentren hat die DGM jüngst unter der Homepage www.dgm-behandlungszentren.org veröffentlicht.

Für Österreich:

G. Bernert, *Wien*

Für die Schweiz:

A. Klein, *Bern* und G. Stettner, *Zürich*

Für Deutschland:

A. Blascheck, W. Müller-Felber, *München*

U. Diebold, H. Hartmann, S. Illsinger, *Hannover*

M. Flotats Bastardas, *Homburg/Saar*

J. Friese, *Bonn*

M. v. d. Hagen, *Dresden*

A. Hahn, *Gießen*

V. Horber, *Tübingen*

J. Johannsen, *Hamburg*

J. Kirschner, *Freiburg*

C. Köhler, *Bochum*

U. Schara-Schmidt, *Essen*

O. Schwartz, *Münster*

C. Stoltenburg und C. Weiß, *Berlin*

R. Trollmann, *Erlangen*

A. Ziegler, *Heidelberg*



Hans-Hilmar Goebel fellowship bei der DGM

Das Hans-Hilmar Goebel fellowship für Myopathologie ist nun mit bereits fünf ‚fellows‘ die je zwei Wochen in Berlin am Institut für Neuropathologie in der Sektion Myopathologie verbracht haben, sehr erfolgreich gestartet. Die Kandidatinnen und Kandidaten, alle Erwachsenenneurologen, kamen aus Belgien (2), Spanien (1) und Deutschland (2).

Alle fellows haben ein ganz ausgewie-senes Interesse an Muskelkrankheiten auf der klinischen Ebene und interessieren sich daher auch für die morphologischen Veränderungen an der Skelettmuskulatur, die oft in charakteristischer Weise mit den Erkrankungen einhergehen. Das Ziel des fellowships ist es, ein grundsätzliches Verständnis dafür zu vermitteln, wie diese Veränderungen im Detail aussehen können und dies zu vermitteln und

mit den klinischen Erscheinungsformen in Einklang zu bringen. Bei allen fellows bestand bereits ein sehr gutes Kenntnisniveau, was die Morphologie der Muskulatur angeht. Diese Kenntnisse konnten innerhalb der 14 Tage individuell ausgebaut und auch ganz persönlichen Interessen folgend weiterentwickelt werden. Das Spektrum der diskutierten Erkrankungen (auf morphologischer Ebene) ist sehr breit und umfasst kindliche, neonatale bis zu Erkrankungen des fortgeschrittenen Lebensalters, ultraseltene aber auch sehr häufige und genetisch bedingte sowie erworbene Erkrankungen. Als Myopathologen und Organisatoren des fellowships sind wir hierbei nicht nur Wissensvermittler, sondern freuen uns über den reichhaltigen und stimulierenden Austausch mit den fellows.



Dr. Juan-Luis Restrepo-Vera Facharzt für Neurologie (Val d'Hebron Universitätskrankenhaus Barcelona) im grünen Shirt, Dr. Anne Güttsches Fachärztin für Neurologie (Univ.-KH Bergmannsheil, Bochum) in der Mitte, Dr. Laurane Mackels (Liège Universite de la Citadelle und Oxford Paediatrics) im gelben Shirt rechts

DGM und ENMC – eine erfolgreiche Zusammenarbeit



Die DGM unterstützt schon sehr lange und intensiv die Forschung im Bereich der seltenen neuromuskulären Krankheiten. Da es bei den seltenen Krankheiten naturgemäß auch nur relativ wenig Patienten gibt macht es Sinn, den Patientenkreis nicht nur auf Deutschland zu begrenzen, sondern ihn weltweit in Betracht zu ziehen. Eine Möglichkeit dies zu tun, ist die Zusammenarbeit mit dem European Neuro Muscular Centre (Europäisches Neuromuskuläres Centrum) ENMC in Baarn, den Niederlanden. Das ENMC hat sich zur Aufgabe gemacht, die Kommunikation und Zusammenarbeit auf dem Gebiet der neuromuskulären Forschung zu fördern und zu erleichtern, mit dem Ziel, die Diagnose und Prognose zu verbessern, effektive und optimierte Versorgungsstandards zu finden, um die Lebensqualität von Menschen zu verbessern, die von neuromuskulären Erkrankungen betroffen sind.

Das ENMC besteht nun schon seit 30 Jahren und ist längst nicht mehr nur europäisch. In diesen 30 Jahren wurden 272 internationale Arbeitstreffen, Workshops, mit insgesamt über 4.500 Teilnehmern aus 75 Ländern, durchgeführt.

Die Beteiligung der DGM an dem ENMC erstreckt sich nicht nur auf die finanzielle Unterstützung. Die DGM ist auch personell vertreten, im Vorstand und in den Workshops durch medizinisches Fachpersonal und Patientenvertreter. Auf letztere wurde in den letzten Jahren immer mehr Wert gelegt. So hatten zum Beispiel beim nachfolgend erläuterten Workshop 272 die beiden Patientenvertreter die Möglichkeit, ihre Erfahrungen während der Diagnosefindung und der weiteren medizinischen Versorgung zu schildern, sowie über den Einfluss der Krankheit auf ihre Lebensqualität zu berichten. Des Weiteren sollten sie

eine „Wunschliste“ erstellen, was sie von der Forschung und dem klinischem Fachpersonal in Sachen Diagnosefindung und medizinischer Betreuung erwarten. Es wurden auch viele Fragen an die Patientenvertreter gerichtet, da u. a. einige aus dem Forschungsbereich keine Gelegenheit haben, mit Patienten zu sprechen.

Dies alles zeigt, dass wir Patienten durchaus die Möglichkeit haben, hier mitzureden, unseren Einfluss geltend zu machen. Ich möchte an dieser Stelle interessierte Betroffene bitten, auch von dieser Möglichkeit Gebrauch zu machen und sich bei mir zu melden (roland.mischke@dgm.org). Es ist selbstverständlich, wie beim Workshop 272 mit 29 Teilnehmenden aus elf Ländern, dass die gesamte Kommunikation auf Englisch erfolgt.

Im Juni 2023 fand in Hoofddrop, Niederlande, der besagte Workshop 272, "Inclusion Body Myositis (IBM): "10 Jahre des Fortschritts – Überarbeitung der ENMC 2013 Diagnosekriterien und Kriterien für Studien bei IBM" statt. Von den Organisatoren wurde ein sogenannter Lay Report, also eine Zusammenfassung des Workshops in einfacher Sprache, erstellt. Dieser gibt einen Einblick in die Arbeitsweise eines Workshops. Nachfolgend die deutsche Version dieses Berichtes. Weitere Informationen über das ENMC unter www.enmc.org.

Roland Mischke



Lay Report (Laienbericht) zum ENMC Workshop 272

Organisatoren: Chris Wehl (USA), Marianne de Visser (Niederlande), Jens Schmidt (Deutschland)

Teilnehmende: Helenund Alexanders (Schweden), Lindsay Alfano (USA), Yves Allenbach (Frankreich), Umesh Badrising (Niederlande), Olivier Benveniste (Frankreich), Salman Bhai (USA), Jan De Bleecker (Belgien), Marie Christine Breeveld (Patientenvertreterin, Niederlande), Hector Chinoy (Großbritannien), Louise Diederichsen (Denmark), Mazen Dimachkie (USA), Steven Greenberg (USA), Mridul Johari (Australien), James Lilleker (Großbritannien), Ulrika Lindgren (Schweden), Tom Lloyd (USA), Pedro Machado (Großbritannien), Tahseen Mozaffar (USA), Roland Mischke (Patientenvertreter, Deutschland), Elie Naddaf (USA), Merrilee Needham (Australien), Ichizo Nishino (Japan), Anders Oldfors (Schweden), Christiaan Saris (Niederlande), Werner Stenzel (Deutschland), Giorgio Tasca



Vom 16. bis 18. Juni 2023 fand der 272. ENMC-Workshop zum Thema "Inclusion Body Myositis (IBM): "10 Jahre des Fortschritts – Überarbeitung der ENMC 2013 Diagnosekriterien und Kriterien für Studien bei IBM" statt. Neunundzwanzig Teilnehmende aus der ganzen Welt, darunter zwei Patientenvertreter, wurden zusammengebracht, um die Diagnosekriterien zu überdenken, mehr als 10 Jahre nach dem 2011 ENMC-Workshop über IBM. Es wurden Erkenntnisse aus den aktuellen Verläufen der Krankheit und früheren Behandlungsstudien ausgetauscht, um einheitliche Richtlinien für das Studiendesign und die Art der Untersuchungsergebnisse zu entwickeln. Zwei kürzlich bei IBM durchgeführte Studien mit den Medikamenten Bimagrumab und Arimoclomol erreichten nicht die vorgegebenen Ziele der Studie, was zu Diskussionen über geeignete Messkriterien führte. Die Identifizierung vielversprechender Biomarker für die IBM-Diagnose und die Überwachung des Krankheitsverlaufs waren die Ziele des Workshops. Es wurde empfohlen, dass die Behandlung von Patienten mit IBM derzeit, in Ermangelung einer krankheitsmodifizierenden Therapie, den bestehenden Behandlungsstandards folgen sollte.

Zu Beginn des Workshops kamen die beiden Patientenvertretenden zu Wort und teilten ihren diagnostischen Weg mit den anderen Teilnehmenden. Sie äußerten auch ihre Wünsche zu klinischen- und Forschungsprioritäten: Sensibilisierung der All-

gemeinmediziner und anderer Fachärzte, die mit Menschen mit Myositis zu tun haben. Hierbei soll die Krankheit bekannter gemacht werden und eine Erweiterung der Forschung auf bisher unberücksichtigte Bedürfnisse der Patienten erfolgen sowie der sehr wichtigen Empfehlung der am besten geeigneten Behandlungsoptionen für Schluckstörungen (Dysphagie) dargelegt werden, da dieses Symptom sehr unangenehm, sozial einschränkend und wegen der Gefahr des Verschluckens medizinisch gefährlich ist.

Der erste Teil des Workshops befasste sich ausführlich mit klinischen und pathologischen Merkmalen, sowohl allgemein üblichen wie auch seltenen, die bei der Erstellung diagnostischer Kriterien sehr hilfreich waren. Es ist von größter Bedeutung, so früh wie möglich eine IBM-Diagnose zu stellen, und es wurde auf die Notwendigkeit einer einfachen und breit gefächerten Diagnoseleitlinie hingewiesen. Eine solche Leitlinie schließt nicht nur Krankheiten aus, die mit IBM verwechselt werden könnten, sondern ermöglicht auch die Anwendung in zukünftigen Studien. Die Patienten können ungewöhnliche Merkmale aufweisen, aber letztlich könnte sich ein typisches Bild abzeichnen. Angesichts der schwerwiegenden Auswirkungen einer IBM-Diagnose führte die Diskussion über die Muskelbiopsie zu der Empfehlung, dass zumindest ein Mindestmaß an Untersuchungen der biopsierten Proben durchgeführt werden sollte.

Epidemiologische Studien zeigten eine große Variabilität der Häufigkeit von IBM in verschiedenen Teilen der Welt. Neuere Studien haben gezeigt, dass es wichtig ist zu erkennen, dass es geschlechts- und ethnische Unterschiede in der klinischen Bestimmung geben kann, die sich insbesondere auf den Schweregrad der Beinschwäche und Schluckbeschwerden auswirken. Es konnte überzeugend gezeigt werden, dass die Lebenszeit bei IBM-Patienten etwas verkürzt ist. In diesem Teil des Workshops wurden die Mechanismen der Erkrankung aufgezeigt, insbesondere die Rolle der Entzündung als treibender Faktor.

Der zweite Teil des Workshops konzentrierte sich auf mögliche Anwendungen neuer diagnostischer Verfahren. Es wurden verschiedene bildgebende Verfahren vorgestellt, darunter Muskel-MRT (Magnet Resonanz Tomographie), Ultraschall und PET (Positronen-Emissions-Tomographie), von denen das MRT am besten geeignet schien zur Weiterentwicklung des diagnostischen Ansatzes. Muskelultraschall schien vielversprechend zu sein, da er patientenfreundlich, als Mittel zum Zweck einsetzbar und kostengünstig ist. Es wurde festgestellt, dass die Expertise bei der Durchführung und Interpretation solcher Studien weltweit unterschiedlich ist.

Biologische Merkmale in Serum und Muskelgewebe können zu diagnostischen Zwecken verwendet werden. Serum-Biomarker könnten in Zukunft möglicherweise helfen, eine Diagnose zu unterstützen, wenn eine Biopsie nicht möglich ist.

Ein großer Teil des Workshops widmete sich der Überarbeitung der diagnostischen Kriterien von 2011. Ziel war es, sie für die Aufnahme von Patienten in klinische Studien so weit wie möglich anzuwenden und andererseits klinische Fehldiagnosen von Patienten zu vermeiden. Es wurde wiederholt betont, dass es einen Unterschied gibt zwischen Empfehlungen für Ärzte, die eine IBM Diagnose stellen möchten und den Empfehlungen, die in Forschungsstudien zur Anwendung kommen sollen.

Im dritten Teil des Workshops wurden klinische Messparameter thematisiert. Welche Ergebnisse sind derzeit verfügbar und was sind ihre Einschränkungen? Für das zukünftige Studiendesign ist es von größter Bedeutung, den natürlichen Verlauf der Krankheit zu kennen, obwohl bei der Extrapolation aus diesen Studien Vorsicht geboten ist. Es wurde deutlich, dass bei Menschen mit IBM nach Beurteilungskriterien gesucht werden muss, um die Schluckbeschwerden zu bewerten und deren Ursache zu eruieren. Schluckbeschwerden sind ein wichtiger Faktor für die Morbidität im weiteren Verlauf der Erkrankung.

Es bestand Übereinstimmung darüber, den IBM-FRS (Functional Rating Scale, ein Fragebogen zur Bewertung der Funktion von Armen und Beinen sowie des Schluckens) als Hauptbewertungsparameter von klinischen Studien zu verwenden, die Medikamente auf Wirksamkeit und Sicherheit prüfen sollen. Die Teilnehmenden waren sich einig, dass in frühen Studien das quantitative MRT als biologischer Hinweisgeber verwendet werden kann, um zu beurteilen, ob ein Medikament wirkt.

Schließlich wurde eine Forschungsagenda erstellt, da viele Referierende zu dem Schluss kamen, dass weitere Forschung für ein besseres Verständnis der Pathologie, der Diagnostik, zukünftiger Therapieansätze und Biomarker erforderlich ist.

Ein vollständiger Bericht über den Workshop wird in der medizinischen Fachzeitschrift *Neuromuscular Disorders* veröffentlicht werden.



DGM-Forschungsförderung – ein Abschlussbericht

Zusammenfassend hatte das Projekt das Ziel, die Pathophysiologie der Einschlusskörper-Myositis (IBM) besser zu verstehen. In diesem Rahmen konnten wir die Förderung für die Erarbeitung der o.g. Publikationen nutzen. Gleichzeitig konnten wir die Grundlage legen um weitere wissenschaftlichen Daten zu erheben. Diese Daten bearbeiten wir aktuell in weiteren Projekten um das Verständnis der IBM zu verbessern und neue Ansätze für Therapien zu legen.

Als vorläufige Daten haben wir derzeit eine Pipeline für die snRNA-seq-Analyse von gefrorenen Skelettmuskelpunkten entwickelt. Es wurden einzelne Kerne (Nuclei) aus gefrorenen Muskelbiopsien isoliert. Die Suspension der einzelnen Kerne wurde mit dem GEXSCOPE® Single Nucleus RNA Library Kit V2 (Sing-

leron Biotechnologies) gewonnen. Insgesamt wurden 30000 Kerne auf einen Mikrofluidik-Chip (Singleron GEXSCOPE® Single Nucleus RNA Library Kit V2) geladen, so dass für jede Probe mindestens 6000 Kerne erfasst wurden. Barcodierte Beads, die einen eindeutigen Zell-Barcode enthalten, wurden in den Chip geladen, und die Zellkerne wurden lysiert. Nach der Zellkernlyse wurde die polyadenylierte RNA durch die Poly-Sequenz auf den Barcode-Beads eingefangen. Die Barcode-Beads mit den eingefangenen mRNA-Molekülen wurden gesammelt und einer reversen Transkriptionsreaktion unterzogen. Die cDNA wurde dann amplifiziert und einer Qualitätskontrolle unterzogen. Die erzeugten Illumina-kompatiblen NGS-Bibliotheken wurden auf einem Illumina NovaSeq 6000-Instrument mit einem Paired-End-Ansatz von 150bp sequenziert. Die Reads wurden auf der

BaseCloud von Illumina demultiplexiert, und fastq-Dateien wurden für die Datenanalyse verwendet. Die Illumina-Reads (fastq-Dateien) wurden mit CeleScope™ zu Genexpressionsmatrizen verarbeitet. Die Analyse wurde in Seurat (v4.3.0) durchgeführt. Wir haben uns für snRNA-seq als Alternative zu Einzelzell-RNA-seq entschieden, da die große Größe der Myofasern die Verwendung der letzteren für die Untersuchung von Skelettmuskeln einschränkt. Für die snRNA-seq wurden alle Muskelproben aus dem Quadrizeps-Muskel gewonnen, insbesondere aus dem Vastus medialis, etwa 2 cm proximal des Kniegelenks. Die IBM-Patienten waren 65, 68 und 71 Jahre alt, zwei männliche und eine weibliche Spenderin. Die NDCs waren alters- und geschlechtsspezifisch. Alle IBM-Patienten waren unbehandelt.

Nach der Qualitätskontrolle wurden ~30.000 Zellkerne, von denen ~13.000 aus dem IBM-Muskel und ~17.000 aus dem NDC stammten, in eine chargenkorrigierte Expressionsmatrix für die nachfolgende Analyse integriert. Mithilfe des graphbasierten Clustering der Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP) konnten wir 9 Hauptzelltypen oder Subtypen auf der Grundlage der unterschiedlichen Markerexpression beobachten (Abb. 1A, B). Die Zelltypen wurden anhand der Expression kanonischer Marker auf der Grundlage früherer transkriptomischer Studien am Skelettmuskel zugeordnet. Während die nicht-myogenen Zellen anhand ihrer transkriptomischen Profile klar unterschieden werden konnten, war die Klassifizierung der myogenen Zellen schwieriger. Kurz gesagt wird der menschliche Skelettmuskel in langsam zuckende (Typ 1) und schnell zuckende (Typ 2A und Typ 2X) Myofasern eingeteilt, basierend auf dem Vorhandensein oder Fehlen spezifischer schwerer Myosinketten (MYH).

Dr. med. Christopher Nelke

Die folgenden Publikationen konnten dank der Förderung umgesetzt werden (die DGM-Förderung wird entsprechend in den Publikationen benannt):

Nelke C, Pawlitzki M, Schroeter CB, Huntemann N, Räuber S, Döbelmann V, Preusse C, Roos A, Allenbach Y, Benveniste O, Wiendl H, Lundberg IE, Stenzel W, Meuth SG, Ruck T. High-Dimensional Cytometry Dissects Immunological Fingerprints of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Cells*. 2022 Oct 21;11(20):3330. doi: 10.3390/cells11203330. PMID: 36291195; PMCID: PMC9601098.

Nelke C, Schroeter CB, Pawlitzki M, Meuth SG, Ruck T. Cellular senescence in neuroinflammatory disease: new therapies for old cells? *Trends Mol Med*. 2022 Oct;28(10):850-863. doi: 10.1016/j.molmed.2022.07.003. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35965205.

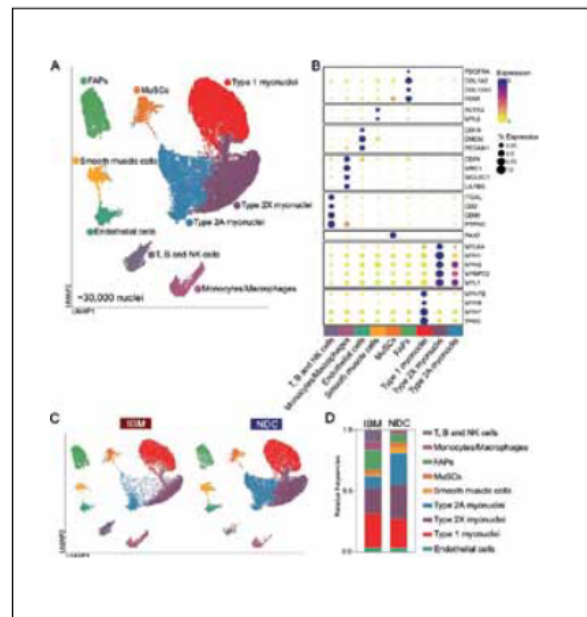


Abbildung 1: 30.000 Zellkerne wurden mittels RNA-Equencing analysiert. 9 verschiedene Zellcluster wurden durch graphische Clustering mittels Uniform Manifold Approximation and Projektion (UMAP) dargestellt. B: Diese Cluster wurden auf der Grundlage ihrer wichtigsten Markergene annotiert. C+D: Der Vergleich zwischen Einschlusskörpermyositis (IBM) und nicht erkrankten Kontrollen (NDC) ist durch eine erhöhte Anzahl von Immunzellen und einen spezifischen Verlust von Myonuklei vom Typ 2A gekennzeichnet.

Preuße C, Paesler B, Nelke C, Cengiz D, Müntefering T, Roos A, Amelin D, Allenbach Y, Uruha A, Dittmayer C, Hentschel A, Pawlitzki M, Hoffmann S, Timm S, Louis SL, Dengler NF, Wiendl H, Lünemann JD, Sickmann A, Hervier B, Meuth SG, Schneider U, Schänzer A, Krause S, Tomaras S, Feist E, Hasseli R, Goebel HH, Gallay L, Streichenberger N, Benveniste O, Stenzel W, Ruck T. Skeletal muscle provides the immunological micro-milieu for specific plasma cells in anti-synthetase syndrome-associated myositis. *Acta Neuropathol*. 2022 Aug;144(2):353-372. doi: 10.1007/s00401-022-02438-z. Epub 2022 May 25. PMID: 35612662; PMCID: PMC9288384.

Nelke C, Kleefeld F, Preusse C, Ruck T, Stenzel W. Inclusion body myositis and associated diseases: an argument for shared immune pathologies. *Acta Neuropathol Commun*. 2022 Jun 3;10(1):84. doi: 10.1186/s40478-022-01389-6. PMID: 35659120; PMCID: PMC9164382.

Lay Report (Laienbericht) zum ENMC Workshop 272

Organisatoren: Chris Wehl (USA), Marianne de Visser (Niederlande), Jens Schmidt (Deutschland)

Teilnehmende: Helen und Alexanders (Schweden), Lindsay Alfano (USA), Yves Allenbach (Frankreich), Umesh Badrising (Niederlande), Olivier Benveniste (Frankreich), Salman Bhai (USA), Jan De Bleecker (Belgien), Marie Christine Breeveld (Patientenvertreterin, Niederlande), Hector Chinoy (Großbritannien), Louise Diederichsen (Dänemark), Mazen Dimachkie (USA), Steven Greenberg (USA), Mridul Johari (Australien), James Lilleker (Großbritannien), Ulrika Lindgren (Schweden), Tom Lloyd (USA), Pedro Machado (Großbritannien), Tahseen Mozaffar (USA), Roland Mischke (Patientenvertreter, Deutschland), Elie Naddaf (USA), Merrilee Needham (Australien), Ichizo Nishino (Japan), Anders Oldfors (Schweden), Christiaan Saris (Niederlande), Werner Stenzel (Deutschland), Giorgio Tasca



Vom 16. bis 18. Juni 2023 fand der 272. ENMC-Workshop zum Thema "Inclusion Body Myositis (IBM): 10 Jahre des Fortschritts – Überarbeitung der ENMC 2013 Diagnosekriterien und Kriterien für Studien bei IBM" statt. Neunundzwanzig Teilnehmende aus der ganzen Welt, darunter zwei Patientenvertreter, wurden zusammengebracht, um die Diagnosekriterien zu überdenken, mehr als 10 Jahre nach dem 2011 ENMC-Workshop über IBM. Es wurden Erkenntnisse aus den aktuellen Verläufen der Krankheit und früheren Behandlungsstudien ausgetauscht, um einheitliche Richtlinien für das Studiendesign und die Art der Untersuchungsergebnisse zu entwickeln. Zwei kürzlich bei IBM durchgeführte Studien mit den Medikamenten Bimagrumab und Arimoclomol erreichten nicht die vorgegebenen Ziele der Studie, was zu Diskussionen über geeignete Messkriterien führte. Die Identifizierung vielversprechender Biomarker für die IBM-Diagnose und die Überwachung des Krankheitsverlaufs waren die Ziele des Workshops. Es wurde empfohlen, dass die Behandlung von Patienten mit IBM derzeit, in Ermangelung einer krankheitsmodifizierenden Therapie, den bestehenden Behandlungsstandards folgen sollte.

Zu Beginn des Workshops kamen die beiden Patientenvertreter zu Wort und teilten ihren diagnostischen Weg mit den anderen Teilnehmenden. Sie äußerten auch ihre Wünsche zu klinischen- und Forschungsprioritäten: Sensibilisierung der All-

gemeinmediziner und anderer Fachärzte, die mit Menschen mit Myositis zu tun haben. Hierbei soll die Krankheit bekannter gemacht werden und eine Erweiterung der Forschung auf bisher unberücksichtigte Bedürfnisse der Patienten erfolgen sowie der sehr wichtigen Empfehlung der am besten geeigneten Behandlungsoptionen für Schluckstörungen (Dysphagie) dargelegt werden, da dieses Symptom sehr unangenehm, sozial einschränkend und wegen der Gefahr des Verschluckens medizinisch gefährlich ist.

Der erste Teil des Workshops befasste sich ausführlich mit klinischen und pathologischen Merkmalen, sowohl allgemein üblichen wie auch seltenen, die bei der Erstellung diagnostischer Kriterien sehr hilfreich waren. Es ist von größter Bedeutung, so früh wie möglich eine IBM-Diagnose zu stellen, und es wurde auf die Notwendigkeit einer einfachen und breit gefächerten Diagnoseleitlinie hingewiesen. Eine solche Leitlinie schließt nicht nur Krankheiten aus, die mit IBM verwechselt werden könnten, sondern ermöglicht auch die Anwendung in zukünftigen Studien. Die Patienten können ungewöhnliche Merkmale aufweisen, aber letztlich könnte sich ein typisches Bild abzeichnen. Angesichts der schwerwiegenden Auswirkungen einer IBM-Diagnose führte die Diskussion über die Muskelbiopsie zu der Empfehlung, dass zumindest ein Mindestmaß an Untersuchungen der biopsierten Proben durchgeführt werden sollte.

Meine Teilnahme am „Hans-Hilmar Goebel Myopathology Fellowship of the DGM“

Im Zeitraum vom 12. Juni 2023 bis 23. Juni 2023 habe ich am „Hans-Hilmar Goebel fellowship of the DGM“ in der Neuropathologie der Charité teilgenommen. In diesen zwei Wochen habe ich intensiv die Möglichkeit erhalten, von der langjährigen Erfahrung auf dem Gebiet der Myopathologie von Prof. Stenzel und Prof. Goebel zu profitieren und neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet zu erlangen. Der fellowship war für mich daher sehr wertvoll für meine Arbeit als klinisch und wissenschaftlich tätige Neurologin. Einige Aspekte, die für mich von besonderer Bedeutung waren, möchte ich gerne hervorheben.

- Im Rahmen des fellowship wurden die Fälle immer im klinischen Kontext diskutiert, sodass ein konkreter Bezug zu meiner Tätigkeit bestand. So wurden die verschiedenen, teilweise sehr seltenen Krankheitsbilder anschaulich dargestellt und blieben durch den Bezug zur Klinik besser im Gedächtnis.
- Durch die Teilnahme weiterer fellows und ärztlicher MitarbeiterInnen verschiedener Fachdisziplinen (Neuropathologie, Rheumatologie, Neurologen und Neurologinnen aus anderen Staaten) fand immer ein direkter, intensiver fachlicher Austausch mit Falldiskussion statt, den ich sehr geschätzt habe. Eine

Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit möchte ich gerne, ebenso wie das im fellowship erlangte Fachwissen, auch in Zukunft in meine Arbeit verstärkt einfließen lassen.

- Nicht zuletzt war der fellowship durchgehend von einer äußerst positiven, inspirierenden Lern- und Arbeitsatmosphäre geprägt, die es ermöglichte, die teilweise komplexen und umfangreichen Inhalte erlernen und verinnerlichen zu können.

Ich bin daher der DGM sehr dankbar, dass ich die Möglichkeit erhalten habe, an diesem herausragenden Programm, dem „Hans-Hilmar Goebel fellowship of the DGM“, teilnehmen zu können und möchte es allen interessierten KollegInnen, die auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen tätig sind, unbedingt weiterempfehlen.

Dr. Anne-Katrin Güttches



MND-NET Deutsches Netzwerk für ALS und Motoneuronenerkrankungen



Das MND-NET ist ein Zusammenschluss wissenschaftlicher und klinischer Zentren im deutschsprachigen Raum, die sich der Behandlung von Patienten mit Motoneuronenerkrankungen verpflichtet haben und diese Erkrankungen gemeinsam erforschen. Gefördert wurde das Projekt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und von der DGM.

Seit 2012 werden klinische Längsschnittdaten und Biomaterial von über 8000 MND-Patienten (darunter ca. 300 SMA-Patienten) systematisch erfasst (webbasiertes eDC-System, zentrale Biobank, beides gehostet am Koordinationsstandort Ulm).

Die Zusammenarbeit im MND-NET haben die Netzwerkmitglieder in einer Kooperationsvereinbarung geregelt. Netzwerkkoordinator ist der Standort Ulm mit dem Projektleiter Prof. Ludolph, ein Steering Committee berät und unterstützt den Netzwerkkoordinator bei seinen Aufgaben. In Fachausschüssen wird der wissenschaftliche Austausch in Spezialgebieten wie

z. B. der Neurogenetik, der Neuropathologie und neurochemischer Biomarker gestärkt.

Über 150 wissenschaftliche Publikationen des MND-Netzwerks sind bereits veröffentlicht. Sie dokumentieren die Ergebnisse zahlreicher Forschungsprojekte, die zum besseren Verständnis der ALS-Krankheit durchgeführt werden. Im MND-Netzwerk werden von Forschern initiierten Studien (Investigator Initiated Trials, IIT) durchgeführt, die das Ziel haben neue Therapien zu entwickeln.

Mitglieder des deutschen ALS/MND-NETs sind an vielen multinationalen ALS-Studien beteiligt, die von der pharmazeutischen Industrie vorangetrieben werden.

In einem Gemeinschaftsprojekt haben die MND-NET – Standorte die neue Webseite des MND-NETs entwickelt, erreichbar unter www.mnd-net.de.

Medizin & Forschung

Erste Sitzung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirats (MWB) der DGM in 2023

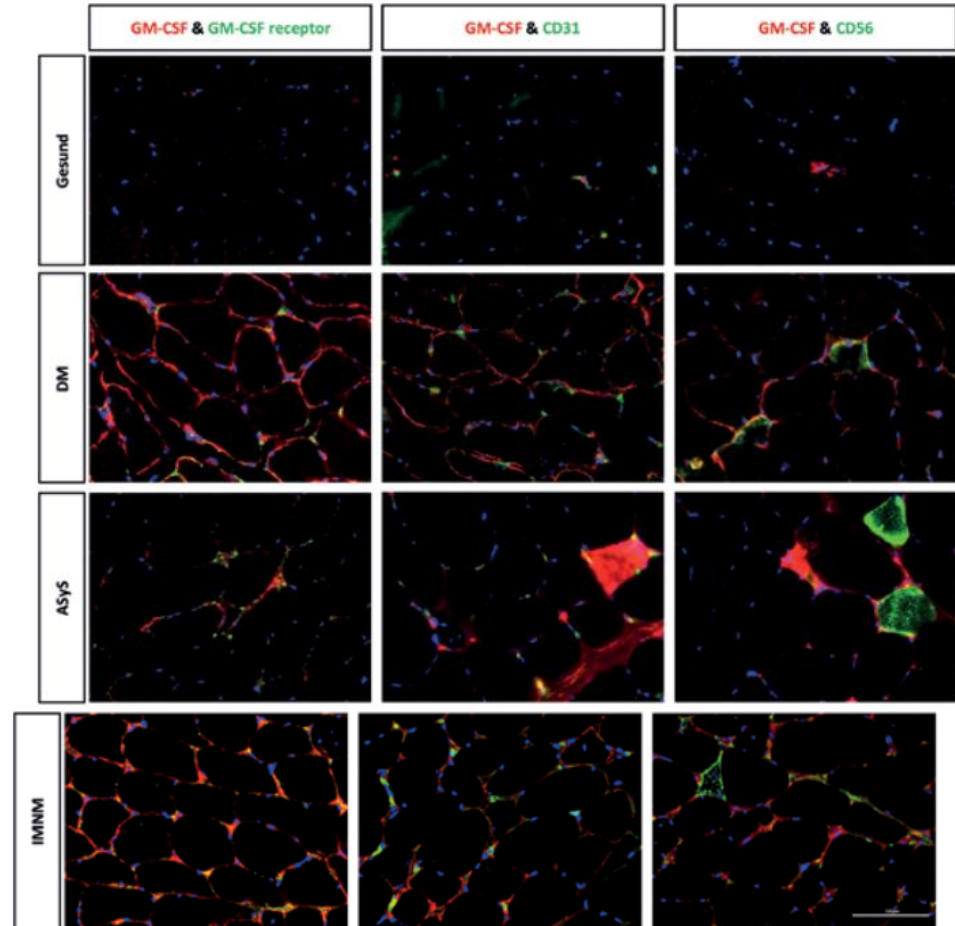


Virtuelle Sitzung des MWB

Das virtuelle Zusammentreffen der Sprecher der Muskelzentren, Koordinatoren der Neuromuskulären Netzwerke sowie weiterer Fachpersonen aus Wissenschaft und Medizin im Bereich der Versorgung von Muskelkranken erfolgte in der ersten Jahreshälfte 2023. Das Meeting wird u.a. genutzt, um sich im Kreis der Experten über die aktuellen Verläufe von Studien, wissenschaftliche Vorhaben sowie Entwicklungen in der Versorgung auszutauschen und sich gegenseitig zu informieren. Gerade bei den Indikationen ALS, Myasthenie, SMA, CIPD, Duchenne beteiligen sich jeweilige Muskelzentren an nationalen und in-

ternationalen wissenschaftlichen Projekten. Besonders bei den seltenen neuromuskulären Erkrankungen ist eine regelmäßige Kommunikation unter den führenden Forschern erforderlich, um in der Versorgung die aktuellen umfassenden Erkenntnisse einfließen zu lassen. In diesem Meeting wurden insbesondere Forschungsförderung, Netzwerke, Register sowie Gutachten für die KFZ-Nutzung thematisiert. Es wurde ein Update über das Patientenlotsenprojekt gegeben und der sinnvolle Einsatz der virtuellen Sprechzeit wurde verdeutlicht.

Funktion des Botenstoffs GM-CSF in idiopathischen inflammatorischen Myopathien



Idiopathische inflammatorische Myopathien (IIM) sind eine Gruppe von Autoimmunerkrankungen (das eigene Immunsystem greift den Körper an) der Muskulatur, deren Entstehung bisher nur unzureichend verstanden ist. Charakteristisch für die Erkrankung sind chronische Entzündungen des Muskels, die zu Muskelschwäche bzw. -schmerzen und damit einhergehende Bewegungseinschränkungen führen. Bisherige, verfügbare Therapien basieren auf einer unspezifischen Unterdrückung der Immunantwort mit eingeschränkter Wirksamkeit und einer Vielzahl an Nebenwirkungen. Zur Identifikation neuer Therapieziele ist daher ein besseres Verständnis der Krankheitsmechanismen unabdingbar.

Studien zeigen, dass ein fehlgeleitetes Zusammenspiel von Skelettmuskel-, Muskelgefäß- und Immunzellen maßgeblich für die Krankheitsentstehung ist. In der Steuerung dieser Interaktionen spielen Zytokine eine zentrale Rolle. Zytokine sind körpereigene, lösliche Botenstoffe, die vorwiegend von Immunzellen aber auch von vielen anderen Zellen des Körpers produziert

werden. Als Botenstoffe haben diese einen Einfluss auf das Immunsystem und lösen durch die Bindung an einen Rezeptor (wie ein Schlüssel für ein Schloss) verschiedene Zellreaktionen aus. Der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) ist ein solches Zytokin, dass bei Entzündungsprozessen im Organismus stark zunimmt. Vorangegangene Studien zeigten, dass dieses Zytokin maßgeblich an der Entstehung diverser Autoimmunerkrankungen, wie der Multiplen Sklerose oder der rheumatoiden Arthritis, beteiligt ist. In aktuellen klinischen Phase-III-Studien wird ein Antikörper gegen GM-CSF in beiden Erkrankungen getestet.

Die Rolle des GM-CSF Signalweges für die inflammatorischen Prozesse der IIMs ist allerdings weitestgehend unbekannt und deren Untersuchung ist Ziel dieser Studie. Hierfür wurden lebende Muskel- und Gefäßzellen direkt aus tierischem und humanem Muskelgewebe entnommen und untersucht. Unsere Untersuchungen zeigen, dass GM-CSF und dessen Rezeptor durch verschiedene entzündungsfördernde Zytokine in Muskel-

und Muskelendothelzellen vermehrt ausgebildet werden. Im Weiteren wurden Muskelproben von Patienten mit einer Dermatomyositis (DM), einer Immunvermittelten nekrotisierenden Myopathie (IMNM) und eines Anti-Synthetase-Syndroms (ASyS) mittels histologischer Färbungen untersucht. Die histologischen Färbungen dienen als Grundlage zum Nachweis einer Muskelerkrankung, indem typische Veränderungen im Gewebe sichtbar gemacht werden. Durch die Nutzung dieser Methode wurden in unseren Untersuchungen GM-CSF und dessen Rezeptor angefärbt und mikroskopisch untersucht. Bemerkenswerterweise ist sowohl GM-CSF als auch der GM-CSF Rezeptor vermehrt auf Muskelfasern, Gefäßzellen (CD31+) und Muskelvorläuferzellen (Myoblasten, CD56+) in der DM, IMNM und ASyS vorzufinden (siehe Abbildung). Bei den gesunden Spendern hingegen konnte nur eine sehr schwache Färbung nachgewiesen werden.

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass der GM-CSF Signalweg eine wichtige Rolle bei der Entstehung und beim Fortschreiten von IIMs darstellen könnte und bilden somit eine hervorragende Grundlage für die weitere Erforschung von GM-CSF als mögliches Therapieziel.

Unsere Arbeit war aufgrund einer Forschungsförderung durch die DGM möglich. Wir möchten uns daher hiermit für die Förderung und für die Teilnahme der beteiligten Patientinnen und Patienten herzlich bedanken.

*Derya Cengiz und Tobias Ruck
Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf*



Evaluationsabschlussbericht des DGM-Patientenlotsenprojekts

Evaluationsabschlussbericht des DGM-Patientenlotsenprojekts

Erfolge in der Verkürzung von Wartezeiten und Verbesserung des Patientenkomforts

Seit drei Jahren läuft das innovative DGM-Patientenlotsenprojekt mit dem klaren Ziel, Wartezeiten zu verkürzen und den Patientenkomfort zu erhöhen. Die unabhängige Evaluation, durchgeführt vom Universitätsklinikum Freiburg unter der Leitung von Christine Straub und PD Dr. Torsten Langer, hat nun ihren Abschlussbericht vorgelegt.

In diesem Abschlussbericht, der den Zeitraum von Oktober 2020 bis Mai 2023 abdeckt, werden die Prozess- und Ergebnisevaluationen des Patientenlotsen-Programms der DGM (PLP-DGM) präsentiert. Die Evaluierung konzentrierte sich auf die Arbeit der Patientenlotsinnen (PL) an fünf zertifizierten Neuromuskulären Zentren (NMZ) in Rhein-Neckar/Heidelberg, Leipzig, Göttingen, Thüringen/Jena und Nordrhein/Essen.

Die Ergebnisse dieser Evaluierung, unter Berücksichtigung der Standards der Deutschen Gesellschaft für Evaluation (DeGEval 2016), sind äußerst vielversprechend. Die DGM initiierte und finanzierte das Projekt, unterstützt von den pharmazeutischen Unternehmen Alexion, Argenix, Merck Family Foundation, Novartis, Pfizer, Sarepta, PTC Therapeutics und Roche sowie Patrick Schwarz-Schütte als privatem Förderer, um ab dem Frühsommer 2020 Lotsen als Case-Management-Personen in den NMZ zu etablieren. Dieses Angebot ist persönlich vor Ort aktiv, weist Wege auf, informiert, koordiniert und strukturiert die Behandlungsverläufe.

Die Prozessevaluation konzentrierte sich auf die Sichtweise und Erfahrungen der Lotsen sowie der ärztlichen Fachaufsichten (FA) an den Muskelzentren. Die Ergebnisevaluation hingegen

analysierte die Auswirkungen und Effekte des DGM-Lotsenprojekts, wobei Telefoninterviews mit den ärztlichen Behandlern, Patienten und Eltern von Patienten sowie schriftliche Befragungen von allen und abschließende Online-Befragungen der Patientenlotsen als Grundlage dienten.

Die Hauptziele der Evaluation waren Patientenkomfort, Wartezeit, Gesundheitskompetenz und Entlastung der Behandler. Das Lotsenangebot hat erfolgreich Wartezeiten verkürzt, indem es die Terminkoordination verbessert und den Patienten geholfen hat, ihre Gesundheitskompetenz zu steigern. Besonders erwähnenswert ist, dass die Patientenlotsen nicht-ärztliche Beratungsthemen im Rahmen eines Case Managements bearbeiten, was zu einer Entlastung der Behandler beiträgt. Darüber hinaus unterstützen sie durch eine strukturierte Prozesskoordination und



die Übernahme vorbereitender Maßnahmen die Versorgung der Patienten im Neuromuskulären Zentrum.

Die Ergebnisevaluation zeigt, dass die Lotsen einen signifikanten Beitrag zur Verbesserung der Versorgungsqualität leisten, insbesondere im Hinblick auf die genannten Zielgrößen. Sie werden als verlässliche, leicht erreichbare Ansprechpartner wahrgenommen, was zu hoher Patientenzufriedenheit und positiven Erfahrungen führt. Die Patienten und Eltern von Patienten wünschen sich zusätzlich eine Vertretung der Patientenlotsen bei Abwesenheit.

Die Empfehlungen der Evaluation betonen die Bedeutung einer klaren Definition der Patientenlotsen-Aufgaben, um Überschneidungen mit anderen Berufsgruppen zu vermeiden.

Auf der klinisch-praktischen Organisationsebene sollte die Neutralität der Lotsenfunktion berücksichtigt werden und damit eine bedürfnis- und bedarfsorientierte anstatt einer rein indikationsorientierten Vorgehensweise. Es wird empfohlen, die vielfältige Schnittstellenfunktion der Lotsen zu nutzen, um sowohl

interdisziplinäre als auch interprofessionelle Handlungs- und Kommunikationsstrukturen zu intensivieren. Insbesondere sollte die DGM mit ihren vielfältigen Angeboten für Patienten und Eltern von Patienten und die Behandelnden als Ressource des integrierten Versorgungsprozesses am NMZ genutzt werden. Zur Stärkung der professionellen Empathie im Umgang der Lotsen mit Betroffenen, die von (schwerer/schwerster) neuromuskulärer Erkrankung betroffen sind, werden regelhaft spezifische Maßnahmen, wie z. B. kollegialer Austausch, fachliche Fortbildungen oder Supervision für die Patientenlotsen empfohlen.

Insgesamt zeigt diese Evaluation des DGM-Patientenlotsenprojekts, dass es erfolgreich dazu beiträgt, die Versorgung von Patienten zu verbessern und ihre Bedürfnisse stärker in den Fokus zu rücken sowie im Behandlungszentrum effizienter und wirtschaftlicher zu agieren. Trotz einiger Limitationen bietet diese Evaluation wertvolle Erkenntnisse und Empfehlungen für die Weiterentwicklung des Projekts.

(Zusammenfassung aus dem Evaluationsabschlussbericht)



Kommunikation mit den Förderern des DGM-Patientenlotsenprojekts



oben: Dr. Thomas Berger (Alexion), Joachim Sproß (DGM), Silke Schoppe (Argenx),
Mitte: Dr. Jörg König (Pfizer), Christina Ankirchner (Roche), Dr. Barbara Heese (Novartis),
unten: Theresa Sutterer (Pfizer),

Der regelmäßige Austausch über den Verlauf und die Strukturen des Projektes wird auch mit den Förderern des Projekts gepflegt. Vertreter von Alexion, PTC, Roche, Pfizer, Argenx, Novartis, Patrick Schwarz-Schütte und der Merck-Foundation konnten sich beim letzten Online-Meeting einen Überblick über den aktuellen Stand des Projektes machen. Dabei haben alle Beteiligten die Bemühungen im Blick, das Angebot sowohl qualifiziert aufzustellen als auch langfristig sicher und nachhaltig

aufzugleisen. Die Anregungen von Seiten der Förderer zeigen das ernsthafte Interesse, für Patienten und für das medizinisch-therapeutische Versorgungssystem funktionierende Unterstützungsmodule über Projekte durchzuführen. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse führen in den Dialog mit Kostenträgern, Politik sowie Klinikverwaltungen, um Wegweiserangebote bestmöglich neu und langfristig zu installieren.



Verstetigung der Patientenlotsenangebote in Göttingen und Leipzig



PD Dr. Jana Zschüntzsch, Prof. M. Weber

Die Fortsetzung der Lotsenangebote an den Neuromuskulären Zentren in Leipzig und Göttingen sind vereinbart. Die Universitätsmedizin Göttingen stattet das dortige Muskelzentrum mit einer ganzen Stelle aus, das Universitätsklinikum in Leipzig hat eine Stelle mit einem halben Deputat für das Muskelzentrum eingerichtet.

Mit diesen Entscheidungen unterstreichen die Kliniken den hohen positiven Effekt für Patienten sowie für das Behandlungs- und Versorgungssystem im Muskelzentrum. Die koordinierende und kommunizierende Form der Patientensteuerung fördert die effiziente und qualitativ hochwertige Diagnostik und Therapie. Somit sind Sigrid Blitz in Göttingen und Eike Hänsel in Leipzig auch über das eigentliche DGM-Projekt hinaus mit der Patientenlotsentätigkeit vertraut und stehen mit den medizinischen Fachpersonen sowie den Patientinnen und Patienten unterstützend im Austausch. Gerade in Göttingen ist das Angebot aus Sicht der Klinik in die allgemeinen Strukturen integriert. Für die unbefristete Verstetigung haben sich PD Dr. Jana Zschüntzsch sowie Prof. Markus Weber über Verlauf und Effekte der Lotsentätigkeit vertieft und konnten sich für das dauerhafte Angebot erfolgreich einsetzen.

Mit dem Neuromuskulären Zentrum Jena erfolgen weitere Gespräche, um auch dort für die Versorgung von Betroffenen das bisher sehr gut funktionierende Angebot der Lotsentätigkeit weiterzuführen.

Das Gesamtprojekt „Patientenlotsen an Neuromuskulären Zentren“ hat auch bei weiteren Pharmaunternehmen/Stiftungen Aufmerksamkeit erzeugt, so hat sich die Unterstützerguppe von Novartis, Roche, Sarepta, Alexion, Pfizer, PTC und Patrick Schwarz-Schütte erweitert mit der Merck Foundation sowie mit Argenx.

Durch diese zusätzlichen Förderungen ist es gelungen, zwei neue Standorte zu installieren. Die entsprechende Ausschrei-

bung ist an die Muskelzentren gesandt worden. Der Bundesvorstand hat aus den eingegangenen Bewerbungen die Standorte NMZ Schleswig-Holstein, Standort Lübeck und NMZ Brandenburg, Standort Rüdersdorf ausgewählt. Die entsprechenden Bewerbungsprozesse sind nun angelaufen. Interessierte können sich direkt an die beiden Sprecher wenden

(Leipzig: julian.grosskreutz@neuro.uni-luebeck.de, Rüdersdorf: jens.schmidt@mhb-fontane.de).

Tag der Patientenlotsen am 9. November 2023 im Hotel Rossi/Berlin

Das große Ziel des DGM – Pilotprojekts ist, Patientenlotsen in die öffentlichen Finanzierungssysteme zu bringen. In der jetzigen Diskussion und Wegweiseangebote stellt sich auch die Frage nach der Verortung der Patientenlotsen und die damit verbundenen konkreten Aufgaben. Wo kann das Lotsensystem am effektivsten ansetzen. Gemeinsam mit der Deutschen Schlaganfallhilfe, der Deutschen Gesellschaft für Care- und Casemanagement und dem Bundesverband Managed Care wird auf dem „Tag der Patientenlotsen“ am 9. November darauf eingegangen. Dabei spielen auch Fragen eine wesentliche Rolle, inwieweit der Patientenlotse auch SGB-übergreifend tätig ist. Kann der Patientenlotse regional angebunden werden, um sich nicht nur der medizinischen Versorgung (SGB 5), sondern auch Themen der ganzheitlichen Versorgung (Reha, Inklusion, Teilhabe, Arbeitsförderung, Hilfsmittelversorgung etc.) zu adressieren? Dieser Frage wird auf dem Tag der Patientenlotsen nachgegangen, sowohl theoretisch durchleuchtet als auch mit praktischen Beispielen gezeigt.



Eine Lotsin kann gerade in Zeiten des Fachkräftemangels den Wert eines halben Arztes oder einer Pflegekraft haben

Die DGM ist seit 2020 aktiv beteiligt in der Versorgung von Betroffenen mit einer neuromuskulären Erkrankung durch Patientenlotsen an zunächst fünf, nun sieben Muskelzentren. In Jena, Göttingen, Leipzig, Heidelberg sowie Essen, und ab sofort auch in Lübeck und Rüdersdorf, sind Patientenlotsinnen tätig. Ihre Aufgabe besteht darin, Betroffene in den komplexen Versorgungspfaden bei Diagnose und Therapie wegweisend zu unterstützen. Sie agieren als direkte Ansprechpartnerinnen, koordinieren intersektorale Termine und führen Patienten durch die breite Palette der medizinisch-therapeutischen, sozialen sowie organisatorischen Anforderungen.

Der Projektstatus ist inzwischen in Göttingen, Jena und Leipzig aufgehoben, die Kliniken haben die enormen Vorteile für Patienten sowie Ärztinnen/Ärzte und damit verbundene wirtschaftlich positive Effekte aufgegriffen und das Angebot weitergeführt. Neben der DGM haben sich viele Initiativen gebildet, die Lotsenprojekte auch bei weiteren Indikationen durchführen. Es zeigt

sich insbesondere bei chronischen und zum Teil auch seltenen Erkrankungen ein hoher Koordinierungsbedarf, der über Patientenlotsen bestmöglich adressiert wird.

Auf bundespolitischer Ebene ist die Notwendigkeit des flächendeckenden wegweisenden Angebots erkannt worden. Nun gilt es, Lotsen in die Regelversorgung zu bringen und dafür die rechtlichen Voraussetzungen zu schaffen. Zudem zeigt sich der Ansatz von SGB-übergreifenden Unterstützungsangeboten sinnvoll, auch für Muskelkranke sind die Themen Pflege, Reha, Teilhabe, Hilfsmittel von besonderer Bedeutung.

Die (Weiter-)Entwicklung der Implementierung von Lotsenanangeboten und rechtliche Verortung waren Hauptthema auf dem in Berlin am 9. November 2023 stattgefundenen „Tag der Patientenlotsen“. Dabei riefen die Veranstalter dazu auf, regionale Lösungen für die Versorgung von Menschen in gesundheitlichen und sozialen Notlagen zu stärken. Patientenlotsen kommt dabei



Katharina Kohnen sowie Hanna Stüber



(v.l.n.r.) Podiumsdiskussion u.a. mit Prof. Gerhard Igl, Rainer Sbrzesny, Dana Bethkenhagen, Sabine Beine, PD Dr. Jana Zschützsch

Alle Fotos © Ralph Pichler

eine entscheidende Rolle zu, berichteten Modellprojekte ausgehend von umfassenden Erfahrungen vor Ort. Wie schon im Vorjahr appellierten die Veranstalter: Die Bundesregierung muss die im Koalitionsvertrag formulierte Ankündigung, Patientenlotsen regelhaft zu etablieren, umsetzen. Ein an der Veranstaltung vorgestelltes Rechtsgutachten zu bereits existierenden sozialrechtlichen Möglichkeiten für einen regelhaften Anspruch aller Versicherten lieferte dazu die Vorlage.

Mehr als 160 Teilnehmerinnen und Teilnehmer aus dem Gesundheitswesen nahmen teil – mit dem Ziel, Möglichkeiten für die regionale Verankerung von Patientenlotsen zu erörtern. Von der DGM nahmen die Lotsinnen Sigrid Blitz, Barbara Wolfram sowie Hanna Stüber teil. Die Landesverbände waren vertreten durch Joachim Köhring, Wolf-Michael Klein, Beate Eggert sowie Britta Strand-Cook und vom Bundesvorstand waren Silke Schlüter, Katharina Kohnen sowie Prof. Jens Schmidt anwesend.

Die rechtlichen Möglichkeiten im Sozialleistungssystem für die Installierung von Patientenlotsen sind bereits gegeben, zeigte der Sozialrechtsexperte Prof. Dr. jur. Gerhard Igl mit seinem detaillierten Rechtsgutachten auf. „Das Gutachten ist eine wichtige Grundlage für den von der Koalition angestrebten Pfad zur Implementierung von Patientenlotsen in unserem Gesundheitssystem“, betonte Dr. Michael Brinkmeier, Vorstandsvorsitzender der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. Prof. Dr. Lutz Hager, Vorstandsvorsitzender des Bundesverbands Managed Care (BMC), unterstrich die Bedeutung von Lotsen für eine vernetzte regionale Versorgung: „Gerade in schwierigen Situationen profitieren Patienten von einer koordinierten Versorgung in ihrer Region. Voraussetzung dafür ist, dass sie kompetent durch den SGB-übergreifenden Dschungel gesundheitsrelevanter Leistungen gelotet werden. Patientenlotsen sind daher ein unver-

zichtbarer Bestandteil regionaler, integrierter und patientenzentrierter Versorgung.“ „Bei der Bewertung der Wirksamkeit von Lotsen ist neben der medizinischen Verbesserung die Frage einer umfassenden Teilhabe in den Mittelpunkt zu stellen“, betonte Prof. Dr. Peter Löcherbach, Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Case und Care Management. „Die Erfahrungen der verschiedenen Lotsenmodelle verdeutlichen, dass die Intervention stets die gesamte Lebenssituation der Betroffenen umfasst. Joachim Sproß, Bundesgeschäftsführer der DGM, ergänzte: „Es gilt nun, die gesammelten Erfahrungen zusammenzuführen und Patientenlotsen auch innerhalb des Versorgungssystems sektorübergreifend einzurichten. Die koordinierende Lotsentätigkeit stärkt gerade in der Versorgung von chronischen, seltenen und komplexen Erkrankungen Therapieerfolge.“ Die Gemeinschaft der Patientenlotsen-Projekte stehe dafür bereit und das Interesse der Regionen sei vorhanden.

In der abschließenden von Dana Bethkenhagen (Tagesspiegel) moderierten Podiumsdiskussion wurden die Ergebnisse des intensiven Tages zusammengefasst. Rainer Sbrezny vom Büro des Patientenbeauftragten der Bundesregierung zeigte sich beeindruckt von den Projekten, auch er sieht die Chance für die Implementierung ins Gesundheitssystem. Die Neurologin, PD Dr. Jana Zschüntzsch, unterstrich den hohen Wert der Lotsenleistung: „Eine Lotsin kann gerade in Zeiten des Fachkräftemangels den Wert eines halben Arztes oder einer Pflegekraft haben und insbesondere diese Berufsgruppen maßgeblich entlasten“. Prägnanter ist es nicht zu formulieren.

Der Tag der Patientenlotsen war eine Gemeinschaftsveranstaltung des Bundesverbands Managed Care e.V., der Deutschen Gesellschaft für Case und Care Management, der DGM und der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe. Er fand 2022 erstmals in Berlin statt und verknüpft die deutschlandweit über 50 Patientenlotsenprojekte miteinander, die in unterschiedlichen Indikationen Menschen mit komplexen Versorgungslagen unterstützen.

Florian Ingelfinger: Aufstrebender Forscher erhält den Juniorpreis der DGM 2023

Die DGM hat kürzlich einen jungen Wissenschaftler geehrt. Florian Ingelfinger, PhD, aus Rehovot, Israel, wurde mit dem von Hormosan Pharma gestifteten Juniorpreis der DGM 2023 ausgezeichnet. Der Preis ist mit 2.500 Euro dotiert. Die Ehrung, ursprünglich während des Preisträgersymposiums auf dem DGM-Kongress in Essen angesetzt, fand nun nachträglich im Rahmen einer Zeremonie in der Bundesgeschäftsstelle in Freiburg statt. Die Auszeichnung würdigt Ingelfingers Leistungen auf dem Gebiet der Myasthenia Gravis-Forschung, einer seltenen Muskelerkrankung. Der Preisträger, der derzeit als Postdoctoral Scientist am Weizmann Institute of Science in Israel tätig ist, hat sich der Grundlagenforschung in der Immunologie verschrieben.

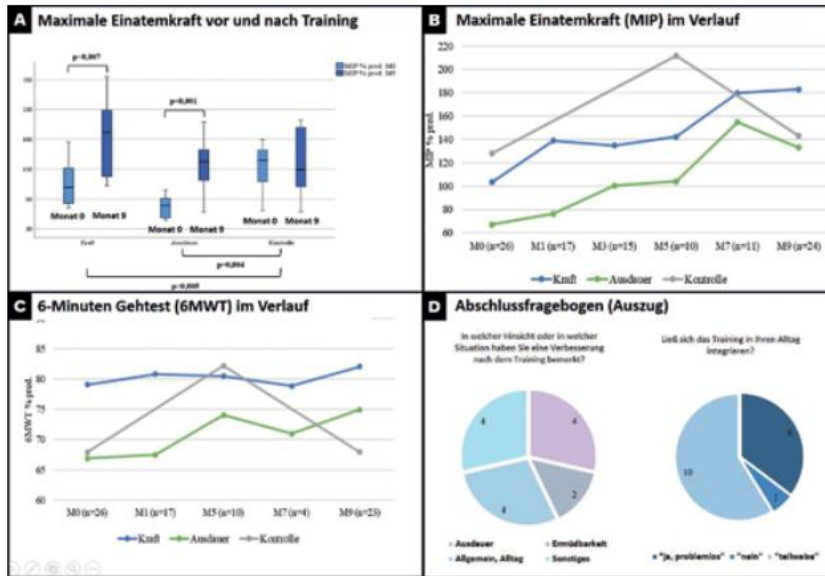
Die Laudatio für Florian Ingelfinger wurde von Bundesgeschäftsführer Joachim Sproß gehalten und beleuchtete die wissenschaftliche Reise des Preisträgers. Sproß würdigte das Engagement, die Ingelfinger in seine Forschung eingebracht hat, sowie die Bedeutung seiner Arbeit für die Myasthenia Gravis-Forschung.



In seiner Ansprache berichtete Florian Ingelfinger von seinen Forschungsaktivitäten. Seine Arbeit zielt darauf ab, das Verständnis der komplexen Muskelerkrankung zu vertiefen und gegebenenfalls potenzielle therapeutische Ansätze zu identifizieren. Ingelfingers Engagement in der Grundlagenforschung in der Immunologie am Weizmann Institute of Science verspricht weitere neue Erkenntnisse und Fortschritte in diesem Bereich. Die Auszeichnung mit dem Juniorpreis der DGM 2023 ist eine wohlverdiente Anerkennung seiner bisherigen Leistungen und ein Blick in die vielversprechende Zukunft seiner Forschungsarbeiten.

Wir gratulieren Florian Ingelfinger herzlich zu diesem Juniorpreis und freuen uns auf die Fortsetzung seiner wichtigen Arbeit.

DM-IMT-Kontrollierte, randomisierte, dreiarmlige Interventionsstudie zur Sicherheit und Effektivität des regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1



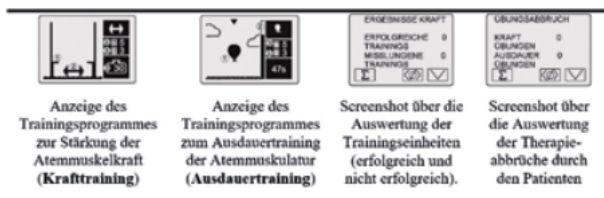
Erste Ergebnisse dieser von der DGM geförderten klinischen Studie wurden veröffentlicht. Die autosomal-dominant vererbte Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) zählt zu den häufigsten Muskelerkrankungen des Erwachsenenalters. Im Krankheitsverlauf entwickeln viele Patienten neben einer Schwäche der Extremitätenmuskeln – hauptsächlich der Fingerbeuger und Fußheber – auch eine relevante Atemmuskelschwäche, die unbehandelt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität mit ausgeprägter Tagesmüdigkeit, Kopfschmerz, unerholbarem Schlaf und aufgrund eines abgeschwächten Hustenstoßes auch zu häufigen Lungeninfektionen und vorzeitigem Tod führen kann. Bisher gibt es keine ursächliche Therapie. Die Therapieoptionen sind daher symptomatisch zur Symptomlinderung, Verbesserung der Lebensqualität und Verhinderung von Komplikationen.

Am Friedrich-Baur-Institut führten wir eine klinische Studie zur Therapie der Atemmuskulatur bei Patienten mit DM1 durch. Es ist die erste klinische Studie, die den Effekt eines Atemmuskel-Krafttrainings und eines Atemmuskel-Ausdauertrainings gegenüber einer Kontrollgruppe vergleicht.

Das Training der Atemmuskulatur wurde nach Einweisung und Anleitung selbstständig zu Hause mit dem Respifit S® Trainingsgerät durchgeführt, das (a) ein Kraft- und Ausdauertraining für die Atemmuskulatur ermöglicht, (b) die Einstellung eines Patienten-individuellen Atemwiderstands erlaubt, (c) dem Patienten eine

Rückmeldung über die Anzahl der erfolgreichen und nicht erfolgreichen Trainings gibt und (d) das Auslesen von Trainingsberichten ermöglicht, um die Trainingswirksamkeit durch den Therapeuten zu bewerten und ggf. das Training anzupassen. Das Training umfasste 10-15min (mit zwischenzeitlichen Pausen) an fünf Tagen pro Woche. Zur Beurteilung der Trainingseffekte wurde während der 9-monatigen Studiendauer regelmäßig die Atemfunktion erhoben (forcierte Vitalkapazität, FVC; Maximales Minutenvolumen, MVV; Maximale Einatemkraft, MIP; und Maximale Ausatemkraft, MEP). Des Weiteren wurden u. a. der 6-Minuten-Gehtest sowie Patientenfragebogen zur Atemfunktion ausgewertet.

Insgesamt nahmen – trotz zwischenzeitlicher Einschränkungen durch die Corona-Pandemie – 26 Patienten an der Studie teil. In den Untersuchungen der Atemfunktion zeigten sich nach neun Monaten Training zum Teil hervorragende Verbesserungen: Patienten in der Atem-Kraftgruppe konnten die FVC zwar „nur“ um 1,2% steigern, jedoch waren das Atemminutenvolumen – einem Maß für die Ausdauerfähigkeit – um 12,8% sowie die Einatemkraft um 76,8% deutlich verbessert. Die Ausdauergruppe erreichte einen Zuwachs in der FVC von 6,6%, im Atemminutenvolumen einen deutlichen Zuwachs von 56,2% und in der Einatemkraft eine ebenfalls deutliche Verbesserung von 66,1%. Die 6-Minuten-Gehstrecke als Maß für die muskuläre Ausdauer war ebenfalls in beiden Gruppen nach dem



Anzeige des Trainingsprogrammes zur Stärkung der Atemmuskulatur (**Krafttraining**)

Anzeige des Trainingsprogrammes zum Ausdauertraining der Atemmuskulatur (**Ausdauertraining**)

Screenshot über die Auswertung der Trainingseinheiten (erfolgreich und nicht erfolgreich).

Screenshot über die Auswertung der Therapieabbrüche durch den Patienten

Atemmuskulatur verbessert. In der Kontrollgruppe waren lediglich geringe Verbesserungen der Atemfunktion zu verzeichnen (FVC +1,7%, MVV +5,6%, MIP +10,5%). Im 6-Minuten-Gehtest verschlechterten sich die Patienten um -1,8%. Die beiden Patientenfragebögen, die sich mit Atemsymptomen beschäftigen (Epworth Sleepiness Scale und Respicheck) waren in den Therapiegruppen gering verbessert. In den allgemeinen Fragebögen gaben die meisten Patienten an, von dem Training profitiert zu haben und ein verbessertes Allgemeinbefinden zu verspüren und es traten keine Nebenwirkungen auf. Das Training konnte von den meisten Patienten während des Alltags gut bewältigt werden.

Die Verbesserung wichtiger Lungenfunktionsparameter nach dem Training und die berichteten positiven Effekte auf Leis-

tungsfähigkeit im Alltag sowie das Fehlen relevanter Nebenwirkungen sprechen für die Sinnhaftigkeit eines regelmäßigen Atemmuskulaturtrainings bei Patienten mit DMI und Atemmuskelschwäche. Inwieweit ein Ausdauer- oder Krafttraining „besser“ ist, kann anhand dieser Untersuchung nicht abschließend beantwortet werden. Beide Trainingsarten aber sind sicher und effektiv, so dass beide Therapieformen für Patienten mit DMI und Atemmuskelschwäche geeignet sind.

Die Studie zum inspiratorischen Atemmuskulaturtraining bei DMI (DM-IMT) wurde von der DGM finanziell gefördert. Zwischenergebnisse wurden auf dem DGM-Kongress im Februar 2017 vorgestellt. Ein erster Teil dieser Auswertung wurde in der Fachzeitschrift „Neuromuscular disorders“ publiziert: Heidsieck E, Gutschmidt K, Schoser B, Wenninger S. Suitability of the Respicheck questionnaire and Epworth sleepiness scale for therapy monitoring in myotonic dystrophy type 1. Neuromuscul Disord. 2023 Aug 25:S0960-8966(23)00707-1. doi: 10.1016/j.nmd.2023.08.012. Epub ahead of print. PMID: 37690855.

Die Haupt-Publikation zu der Studie ist derzeit in Arbeit.

PD Dr. med. Stephan Wenninger,
Oberarzt, Facharzt für Neurologie, Palliativmedizin

Gutachter und Gutachterinnen 2023

Für die Begutachtungen der Anträge auf Forschungsförderungen und die Bewerbungen um Forschungspreise bedanken wir uns herzlich bei:

Prof. Dr. med. Matthias Boentert (Münster), Prof. Dr. med. Carsten G. Bönnemann (Bethesda/USA), Prof. Dr. med. Marcus Deschauer (München), Dr. med. Martin Groß (Oldenburg), Prof. Dr. med. Julian Großkreutz, (Lübeck) Dr. med. René Günther (Dresden), Prof. Dr. med. Tim Hagenacker (Essen), Prof. Dr. med. Andreas Hahn (Gießen), Prof. Dr. med. Maja Hempel (Heidelberg), Prof. Dr. med. Reinhard Kiefer (Rotenburg), Prof. Dr. med. Janbernd Kirschner (Freiburg), Prof. Dr. med. Heidrun Krämer-Best (Gießen), Prof. Dr. med. Gerd Meyer zu Hörste (Münster), Dr. med. Federica Montagnese (München), Prof. Dr.

med. Wolfgang Müller-Felber (München), Prof. Dr. med. Susanne Petri (Hannover), Dr. med. Jens Reimann (Bonn), Prof. Dr. med. Angela Rosenbohm (Ulm), Prof. Dr. med. Tobias Ruck (Düsseldorf), Dr. med. Annika Saak (Dresden), Prof. Dr. med. Jens Schmidt (Rüdersdorf), Prof. Dr. med. Ulf Schminke (Greifswald), Dr. med. Berthold Schrank (Wiesbaden), Prof. Dr. med. Stefanie Schreiber (Magdeburg), Dr. med. Carsten Schröter (Bad Sooden-Allendorf), Prof. Dr. med. Werner Stenzel (Berlin), Dr. med. Matthias Türk (Erlangen), Prof. Dr. med. Stefan Vielhaber (Magdeburg), Prof. Dr. med. Matthias Vorgerd (Bochum), PD Dr. med. Patrick Weydt (Bonn), Prof. Dr. med. Peter Young (Bad Feilnbach), Dr. med. Andreas Ziegler (Heidelberg)

Internationales ALS-Treffen in Basel

Die Alliance of ALS/MND Association lud im Dezember 2023 zum jährlichen Treffen ein. 1992 wurde die International Alliance of ALS/MND Associations gegründet, um eine Gemeinschaft für einzelne ALS/MND-Vereinigungen auf der ganzen Welt zu schaffen. Ihre Vision ist eine Welt ohne ALS/MND. Es werden Informationen erstellt und die Allianz dient als globales Tor, über das ihre Mitglieder miteinander in Verbindung treten können. Neben vielen spannenden Vorträgen bot auch die Tagung in Basel die Möglichkeit, Erfahrungen mit anderen Organisationen auszutauschen.

Es trafen sich 110 Vertreter der Mitgliedsorganisationen der Alliance of ALS/MND sowie medizinisch-therapeutisches Fachpersonal (203 Teilnehmende) aus 35 Ländern. Die DGM wurde durch Tatjana Reitzig (Vorsitzende der ALS-Gruppe), Antje Faatz und Sonja Hartwein von der Bundesgeschäftsstelle vertreten.

Der Vorstand der Allianz wird von einem Gremium aus ALS-Patienten und Pflegepersonen unterstützt. Sie setzen sich für die Meinungen und Ideen von ALS/MND-Betroffenen und deren Betreuern aus aller Welt ein und helfen dem Vorstand dabei, diese zu berücksichtigen und in ihre Arbeit einzubeziehen.

Eröffnet wurde die Konferenz mit der Jahreshauptversammlung. Hier wurden die Ergebnisse der Vorstandswahlen mitgeteilt und ein Einblick in die Arbeit des vergangenen Jahres gegeben. Im Anschluss wurde das Video der internationalen Kampagne „ALS March of Faces“ vorgestellt. Portraits von Menschen, die mit ALS leben „geben der Erkrankung ein Gesicht“ und verdeutlichen die Dringlichkeit der Suche nach einer Heilung. Für die DGM und Deutschland war Wiebke Braach dabei. Das Video ist zu finden auf der Webseite der Alliance: www.als-mnd.org/events-programs/march-of-faces.



Im Rahmen der Tagung wurden die Umfrageergebnisse zu den Grundrechten von Menschen mit ALS und ihrer Pflegepersonen vorgestellt. Auch die DGM hatte zur Teilnahme an dieser Studie aufgerufen. In diesem Jahr beteiligten sich doppelt so viele Personen, wie noch im Vorjahr. Von insgesamt 1927 aus 54 Ländern Teilnehmenden waren 47 Prozent von ALS betroffen und 53 Prozent Pflegepersonen. Das Ziel der Umfrage ist es, Stärken und Schwächen auf globaler Ebene zu erfassen.

Ein weiteres Thema der Tagung, welches in unterschiedlichen Kontexten auftauchte, war die künstliche Intelligenz (KI). Zum einen spielt diese in der Forschung eine zunehmend größere Rolle und zusätzlich bietet sie für Menschen mit ALS eine Möglichkeit, sich künstlerisch zu äußern. Es gibt beispielsweise eine Webseite bei der man sich durch KI generierte Kunst ausdrücken kann (<https://minds-eye.app/home>). Es wurden die Vor- und Nachteile von KI aufgezeigt und diskutiert.

So bietet sie eine Erleichterung bei der Analyse von genetischen Daten zur Ermittlung von Risikofaktoren, Subtypen und Biomarkern für ALS. Sie kann die Lebensqualität und Kommunikation von Menschen mit ALS verbessern und bei der Entwicklung von Medikamenten und Therapien eingesetzt werden. Herausforderungen im Umgang mit KI sind allerdings die Themen Datenschutz und Sicherheit, falsche Darstellung von Daten und ethische Fragestellungen.

Auf www.globalneurocare.org findet man ein auch auf Deutsch erhältlich Comicbuch, welches Kindern und Jugendlichen helfen soll über das Thema ALS zu sprechen. Der Gedanke dahinter ist, dass ALS alle Personen in einer Familie betrifft, auch die Kinder. Da es nicht genügend Informationen gibt, die Kindern helfen zu verstehen, was ALS ist, wurde dieser Comic entwickelt. Im Frühjahr wird ein Zeichentrickfilm erscheinen, wir durften den sehr bewegenden Film bereits vorab in Basel anschauen.



Viele Vorträge handelten von der Versorgung von ALS Betroffenen. Die verschiedenen Referierenden zeigten auf, welche Möglichkeiten es in ihren Ländern gibt, um das Leben von ALS Betroffenen möglichst gut und würdevoll zu gestalten. So gab es beispielsweise einen Vortrag zum Thema Ernährung. Eine Forschungsarbeit in diesem Bereich hat ergeben, dass Menschen mit einer ALS mehr Nahrung zu sich nehmen, wenn sie nicht einfach püriertes Essen angeboten bekommen, sondern wenn sie erkennen, was gegessen wird und das Essen schön hergerichtet ist. Ein Koch referierte zu diesem Thema und zeigte uns, wie man püriertes Essen mit Hilfe eines geschmackneutralen Bindungsmittels in die ursprüngliche Form zurückbringt. Dieselbe Idee wird im Kochbuch „smoothfood“ (Lambertusverlag) verfolgt. Bei der Tagung hatten wir die Möglichkeit, püriertes Essen zu probieren. Ich muss zugeben, es war anfangs etwas befremdlich, wenn man sich ein Stückchen Ananas nimmt und nicht zu kauen braucht. Aber geschmeckt hat es mir sehr gut!

Am vierten Tag waren wir eingeladen, gemeinsam auf die vergangenen Tage zurückzublicken und zusammenzutragen, welche Themen uns am meisten zum Nachdenken angeregt haben. Eines der Themen, die mich ganz persönlich bewegt haben, war die KI als Hilfe zum künstlerischen Ausdruck. Zwei ALS Betrof-

fene berichteten, dass sie vor ihrer Erkrankung gerne gezeichnet haben und dadurch die Möglichkeit gefunden haben ihrem Hobby weiter nachzugehen.



Am anschließenden wissenschaftlichen Kongress, dem International Symposium of ALS/MND haben wir nicht teilgenommen. Dort waren deutschen ALS-Experten aus Grundlagenforschung und klinischer Forschung des NMD-NET Deutschland vertreten. Ihre Erkenntnisse und die Ergebnisse der internationalen Zusammenarbeit werden in der Forschung und Behandlung an den ALS-Ambulanzen und den Neuromuskulären Zentren der DGM jederzeit umgesetzt und weiterentwickelt.

*Sonja Hartwein
DGM-Sozialberatung*



7. Ausgewählte wissenschaftliche Publikationen, die Dank der DGM-Förderung umgesetzt wurden

Editorial

Working towards a patient-centred Global Myositis Alliance: call for partnership

S. Schlüter¹, I. de Groot², M. Lubinus³, A. Dihkan⁴, J. Johnsson⁴,
O. Drápalová⁵, I. Oakley⁶

¹Diagnosegruppe Myositis,
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke,
Freiburg, Germany;

²Dutch Myositis Working Group,
Spierziekten Nederland, Baarn,
The Netherlands;

³Myositis Support and Understanding
Association, Lincoln, Delaware, USA;

⁴The Swedish Working Group for Myositis,
The Swedish Rheumatism Association,
Stockholm, Sweden;

⁵Czech Myositis Working Group,
Czech League against Rheumatism,
Prague, Czech Republic;

⁶Myositis UK, Southampton, UK.

Silke Schlüter
Ingrid de Groot
Manuel Lubinus
Anneli Dihkan
Jan Johnsson
Olga Drápalová
Irene Oakley

Please address correspondence to:
Silke Schlüter

Chair of the Diagnosegruppe Myositis,
Zum Tellbusch 34,
32107 Bad Salzungen, Germany.
E-mail: silke.schlueter@dgm.org

Received on October 29, 2022; accepted
on November 18, 2022.

Clin Exp Rheumatol 2023; 41: 214-216.

© Copyright CLINICAL AND
EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2023.

Key words: myositis, patient
advocacy, patient organisation,
patient support group

Competing interests: none declared.

Myositis is a rare autoimmune group of conditions, characterised by chronic muscle inflammation, which are difficult to diagnose and treat. Myositis patients show muscle weakness, often affecting other organs like the skin and lungs, leading to significant impairment and reduced quality of life, including pain (1) and fatigue (2), frequent flares, and hospitalisations. Patients and their care partners often feel isolated, vulnerable, even helpless, and anxious about their future. Between countries, wide differences exist in accessing proper diagnosis, treatments, and quality of care (QoC), including access to support groups. These differences lead to inequality, insufficient care, and support, which becomes another stress source for patients.

Patient support groups are a key pillar for patients, care partners and their families dealing with myositis on a daily basis, at the same time these support groups play an important role in bringing the voice of the patient to other stakeholders. Many developed countries do have support groups and their number is growing. Despite their differences, they share similar ambitions, goals, and challenges. We believe that we need to strive for a stronger partnership in the years to come to benefit the myositis patients we represent and foster patient organisations elsewhere.

Myositis patient associations activities

Most countries had initially loose support groups that have now become active patient organisations, avid to engage with other peers. Their mission is focused on improving the lives of patients and care partners affected by myositis through patient support and education, including advocacy, aware-

ness and research in the form of grants or patient-centred initiatives. Several varied activities are carried out in each country; some have the resources needed for organising patient conferences, while others might concentrate on creating informational brochures and educational videos and podcasts, virtual or in-person support meetings, or offer 24/7 support groups on platforms such as Facebook or Clubhouse. During the pandemic, the number of virtual meetings increased and created new opportunities to connect. Although some patient support organisations do fundraise for academic research, this is not necessarily possible or allowed in all countries due to existing laws.

Increasing collaborations in myositis

Patient organisations play an important role in bringing the voice of the patient to other stakeholders in the Myositis community. Often, group members are involved in collaborations with both medical providers and the myositis research community, e.g. the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) has many patients among their specific interest groups, also the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) and the recently founded International Myositis Society (iMyoS) (3) have allocations for patients to play a role as subject matter experts. Patients can act as Patient Research Partners, co-authors in scientific papers, and patient representatives in meetings, workshops, guideline development, etc. Patient organisations can also present their own findings based on peer-review data in collaboration with academic partners or provide patient feedback on the myositis journey in front of government

agencies. These are important opportunities to represent and highlight the patient perspective, which in turn will improve the results of research and guarantee their dissemination to the patient community. Given this evolution, patient organisations may be more likely to team up with their colleagues across borders to learn from one another, as well as to reach out to more patients and stakeholders to have an even bigger impact. A recent example was the joint initiative of leaders from the Czech, German, Swedish, and Dutch patient organisations to develop patient sessions during the biannual Global Conference on Myositis (GCOM) meeting in Prague. These sessions were well received by patients, researchers, and healthcare providers, who called for extension and implementation in future conferences.

Goals, challenges, and opportunities

Such partnerships offer both opportunities and challenges for all parties involved. Probably the biggest challenge is to find common ground among the organisations' busy schedules and ongoing programmes, given that each organisation has a varied framework, and different priorities, and represents diverse stakeholders (Fig. 1, 2). However, this can be done by focusing on the common goal that we all share, namely improving the lives of the people living with myositis and having an open channel of communication within countries. Another important challenge is to proportionally allocate myositis research funding to different research areas. In general, most funding is spent on clinical and basic research, which is very important, but also very time and money-consuming.

Patients however increasingly mention another important unmet need, namely studies that focus on the quality of life in the "here and now". Important and much-requested topics are exercise and rehabilitation, which are now considered important therapies by themselves, as well as psychosocial support for patients and their caregivers.

Given our common goal, the call for a global myositis patient alliance gets

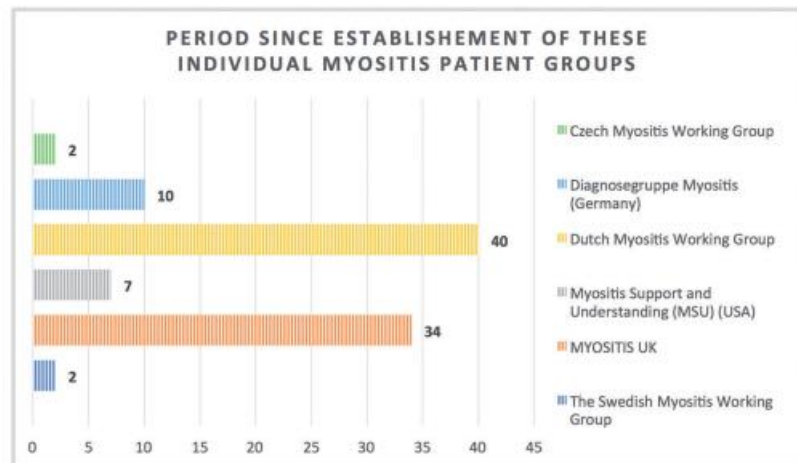


Fig. 1. This graphic gives some examples of how many years the individual myositis groups have been active in supporting myositis patients and their families.

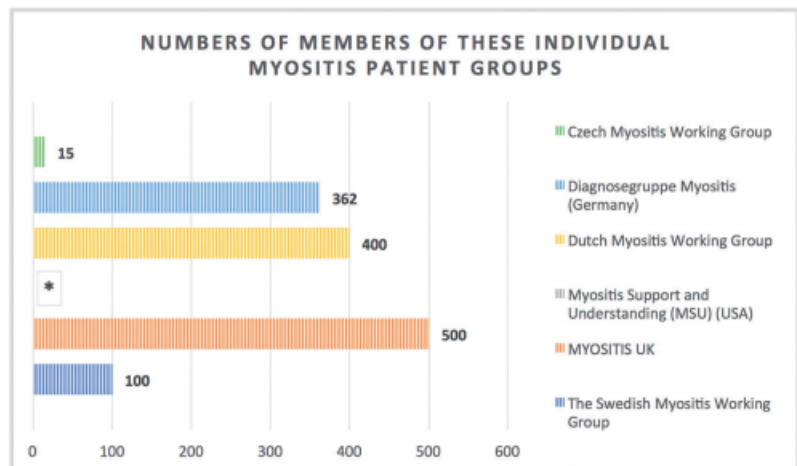


Fig. 2. Current status (October 2022) of the members of the myositis patient groups from Figure 1. *MSU has an optional membership policy. The support groups online have a combined reach of about 8-10 thousand patients, including all patient subcategories.

magnified. Establishing such a partnership is an immense challenge, but also a dream shared by many. It offers opportunities to empower our patient community and advocate for patients across the globe, while improving access to clinical trials for all patient subtypes, and a better standard of care and support. Adopting best practices by benchmarking suitable support strategies from our partners can result in the more appropriate use of our resources including sharing relevant patient data on the burden of disease that impacts patient QoL. Increasing our partnerships with international research teams in projects directly relevant to our diverse patient

populations benefits many of the rare patient subtypes that are often ignored in research due to their low numbers.

Additional opportunities for engagement do exist. The biannual GCOM is a great place to work together in the content planning of future meetings, *e.g.* having more patient sessions (including research training), more patient driven research, and consequently more engaged patients attending from all over the world. Patient participation should not be considered an afterthought, rather should be a fundamental part of a myositis conference, where trained patients bring to the table the perspective of their peers and

freely interact ideas with researchers in different clinical fields. In addition, Sites such as iMyoS offer the patient community a one-stop platform by listing information and contact details of all patient organisations on their website. Hopefully, this is the beginning of long-term endeavours such as a global registry, including antibody subgroups, increasing international patient involvement in future research, and in other upcoming conference programmes.

Finally, a big opportunity for a patient-centred Global Myositis Alliance would be the establishment of

World Myositis Day. Currently, patient groups from several countries, including a loose coalition with members of North America and Australia, are discussing this much-desired concept. This day would bring attention and myositis awareness across the globe. Taking all goals, ambitions, and challenges into consideration, joining forces and closing ranks is the only way forward if we want to improve the lives of people with myositis.

Acknowledgement

We thank J. Schmidt for his invaluable support and advice.

References

1. BHASHYAM A, LUBINUS M, FILMORE E *et al.*: Pain profile and opioid medication use in patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* (Oxford) 2022; 62(1): 264-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac271>
2. REGARDT M, MECOLI CA, PARK JK *et al.*: OMERACT 2018 modified patient-reported outcome domain core set in the life impact area for adult idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* 2019; 46(10): 1351-4. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181065>
3. SCHMIDT J, KORSTEN P, ZECHEL S, SCHLÜTER S: Introducing the international Myositis Society (iMyoS): a novel multi-professional society to foster the care, education, and research on myositis. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(2): 210-3. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/1a7tkf>



Article

High-Dimensional Cytometry Dissects Immunological Fingerprints of Idiopathic Inflammatory Myopathies

Christopher Nelke^{1,2,†}, Marc Pawlitzki^{1,2,†}, Christina B. Schroeter¹, Niklas Huntemann¹, Saskia Räuber¹, Vera Dobelmann¹, Corinna Preusse³, Andreas Roos⁴, Yves Allenbach⁵, Olivier Benveniste⁵, Heinz Wiendl², Ingrid E. Lundberg⁶, Werner Stenzel³, Sven G. Meuth¹ and Tobias Ruck^{1,*}

¹ Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Dusseldorf, 40225 Dusseldorf, Germany

² Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University Hospital Münster, 48149 Münster, Germany

³ Department of Neuropathology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, 10117 Berlin, Germany

⁴ Department of Neuropediatrics, University of Duisburg-Essen, 45147 Essen, Germany

⁵ Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, University Hospital Pitié Salpêtrière, 75013 Paris, France

⁶ Division of Rheumatology, Department of Medicine, Solna, Karolinska Institutet, and Karolinska University Hospital, 171 77 Stockholm, Sweden

* Correspondence: tobias.ruck@med.uni-duesseldorf.de; Tel.: +49-(0)-211-81-17880

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Nelke, C.; Pawlitzki, M.; Schroeter, C.B.; Huntemann, N.; Räuber, S.; Döbelmann, V.; Preusse, C.; Roos, A.; Allenbach, Y.; Benveniste, O.; et al. High-Dimensional Cytometry Dissects Immunological Fingerprints of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Cells* **2022**, *11*, 3330. <https://doi.org/10.3390/cells11203330>

Academic Editor: Abhinav Diwan

Received: 25 August 2022

Accepted: 10 October 2022

Published: 21 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Chronic inflammation of skeletal muscle is the common feature of idiopathic inflammatory myopathies (IIM). Given the rarity of the disease and potential difficulty of routinely obtaining target tissue, i.e., standardized skeletal muscle, our understanding of immune signatures of the IIM spectrum remains incomplete. Further insight into the immune topography of IIM is needed to determine specific treatment targets according to clinical and immunological phenotypes. Thus, we used high-dimensional flow cytometry to investigate the immune phenotypes of anti-synthetase syndrome (ASyS), dermatomyositis (DM) and inclusion-body myositis (IBM) patients as representative entities of the IIM spectrum and compared them to healthy controls. We studied the CD8, CD4 and B cell compartments in the blood aiming to provide a contemporary overview of the immune topography of the IIM spectrum. ASyS was characterized by altered CD4 composition and expanded T follicular helper cells supporting B cell-mediated autoimmunity. For DM, unsupervised clustering identified expansion of distinct B cell subtypes highly expressing immunoglobulin G4 (IgG4) and CD38. Lastly, terminally differentiated, cytotoxic CD8 T cells distinguish IBM from other IIM. Interestingly, these terminally differentiated CD8 T cells highly expressed the integrin CD18 mediating cellular adhesion and infiltration. The distinct immune cell topography of IIM might provide the framework for targeted treatment approaches potentially improving therapeutic outcomes.

Keywords: inflammatory idiopathic myopathy; myositis; immune signature; cytometry; flow cytometry

1. Introduction

The spectrum of idiopathic inflammatory myopathies (IIM) is characterized by chronic inflammation of skeletal muscle, resulting in progressive muscle weakness as clinical hallmark [1,2]. On the basis of clinical presentation, histopathological features and antibody status, IIM have been classified in distinct, but often overlapping, disease entities, e.g., polymyositis (PM), dermatomyositis (DM) and inclusion-body myositis (IBM) [1].

The burden of disease is amplified by extra-muscular affection commonly present in IIM [3]. Consequently, IIM has evolved into a systemic inflammatory disease spectrum involving multiple organs. Among these, IBM is unique due to its characteristic clinical presentation, treatment refractory disease course and controversial viewpoints regarding

its pathogenesis [4]. Exemplifying IIM with predominance of extra-muscular features, anti-synthetase syndrome (ASyS) is distinguished by myositis, interstitial lung disease, mechanic's hand and arthritis [3,5]. While our understanding of immunological hallmarks of certain IIM has evolved over the past decade, the immune signatures driving chronicity of IIM remain largely enigmatic. Consequently, treatment approaches are non-specific often combining glucocorticoids with broad immunosuppressive agents [6]. To utilize contemporary therapeutics targeting specific disease pathways, a deeper understanding of drivers of disease is required for IIM.

Therefore, we chose a high-dimensional flow cytometry approach to investigate immune phenotypes of IIM. The strategy of high-dimensional flow cytometry has been previously employed to successfully dissect immunotypes of inflammatory diseases such as coronavirus disease 2019 [7]. To further harness the value of this approach, we decided to include three cohorts of patients, representative of the IIM spectrum. We included DM as characteristic, antibody-mediated IIM with a focus on skeletal muscle and skin, ASyS as overlap syndrome with muscular and common extra-muscular affection and IBM with predominance/exclusivity of skeletal muscle affection. Our analysis revealed a distinct immunological topography of IIM entities and might instruct specific treatment strategies.

2. Material and Methods

2.1. Patients and Data Collection

Ninety patients with IIM (ASyS: $n = 41$, DM: $n = 28$; IBM: $n = 21$), were included in our study between January 2017 and December 2020. Inclusion required established diagnosis of IIM according to the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) Classification Criteria [6] and with respect to the recommendations of the 239th European Neuromuscular Centre (ENMC) international workshop [8]. At inclusion, the existing immunotherapies were as low as possible and prescribed at a stable dose for at least 3 months for all patients. Twelve healthy controls were included in this study. Inclusion required that subjects had no known diseases and normal creatine kinase (CK) level at the time of blood sampling. Peripheral blood was collected from all participants after obtaining informed consent. Clinical and demographic data were acquired from the electronic medical records and standardized into case report forms for down-stream analysis. The local ethics committee (2016-053-f-S and 2021-1417) approved the study. This trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. Sample Processing and Antibody Staining

Whole blood samples were collected, and peripheral mononuclear cells (PBMC) were isolated by Ficoll (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) density gradient centrifugation and stored in liquid nitrogen according to our standard operating procedure (SOP) until usage [9]. For analysis, freshly thawed PBMCs were centrifuged at $300\times g$ for 5 min. PBMCs were then resuspended in phosphate buffered saline (PBS, Sigma-Aldrich) supplemented with 2% heat-inactivated foetal bovine serum (FBS, GE Healthcare, Chicago, IL, USA) and 2 mM ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA, Sigma-Aldrich). For antibody staining, PBMCs were then incubated with fluorochrome-conjugated antibodies at 4°C for 30 min in the dark (Table S1). For intracellular staining, cells were treated with fixation/permeabilization solution (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) for 20 min, washed with permeabilization buffer (Thermo Fisher Scientific) and incubated with antibodies directed against intracellular target molecules of interest. For cytokine analysis, PBMCs were cultivated overnight in X-VIVO™ 15 Serum-free Hematopoietic Cell Medium (Lonza, Basel, Switzerland). Next, PBMC were stimulated with Leucocyte Activation Cocktail, with BD GolgiPlug™ with added phorbol myristate acetate, ionomycin and brefeldin A (BD Biosciences, Heidelberg, Germany) for 4 h before staining. PBMC were stained with extracellular lineage markers for identification and intracellular staining for the corresponding cytokine. Approximately 1×10^6 to 3×10^6 freshly isolated PBMCs were used per sample and staining. When indicated, PBMCs were washed and additionally

stained with the Zombie NIR or Aqua Fixable Viability Kit (Biolegend, San Diego, CA, USA) according to the manufacturer's manual to distinguish between dead and live cells. PBMCs were washed and resuspended in PBS/FBS/EDTA and analyzed by flow cytometry using a CytoFlex Flow Cytometer (Beckman Coulter, Brea, CA, USA).

2.3. High-Dimensional Data Analysis of Flow Cytometry Data

viSNE and FlowSOM analyses were performed with Omicq® (Dotmatics, Boston, MA, USA). B cells, CD4⁺ T cells, and CD8⁺ T cells were analysed separately. For viSNE analysis, 15,000 cells were randomly sampled from each FCS file with a theta of 0.5, a perplexity of 30 and 5000 iterations. Optimization of tSNE (opt-sne) algorithm was used for dimensional reduction as previously described [10]. For visual exploration, opt-sne displays each cell two-dimensional graphs by maximizing the probability that similar cells are grouped together. Similarity is computed by comparing the pattern of markers measured by flow cytometry. On the right side of each graph, a z-scale displays the relative level of the flow cytometry marker indicated above each graph [10].

For unbiased clustering, we used the established FlowSOM algorithm [11]. Briefly, FlowSOM is centred around a self-organizing map (SOM) consisting of nodes in a multidimensional space. The SOM is trained on random datapoints (cells). Here, similar datapoints are grouped to their nearest neighbour with each consecutive datapoint extending the training SOM. In traditional FlowSOM analysis, a minimum spanning tree is used to visualize the SOM. The algorithm restricts the maximum number of neighbouring nodes resulting in a tree in which nodes are connected with similar datapoints. Finally, SOM clusters are aggregated into meta-clusters based on consensus hierarchical clustering. Bidimensional

aggregated into meta-clusters based on consensus hierarchical clustering. Bidimensional scatter plots are then inspected to validate the results. For FlowSOM analysis of the B cell compartment, the following markers were used for clustering: IgM, IgD, IgG1, IgG4, CD21, CD24, CD27, CD38 and CD80. A total of 115 clusters were obtained. Consensus hierarchical clustering yielded 12 meta-clusters. Next, we entered the aforementioned B cell markers into an opt-sne algorithm to draw a two-dimensional graph of the dataset. Each datapoint (cell) was labeled according to the corresponding meta-cluster.

For PCA, each patient was treated as one data point. Data were scaled and centred.

We used biparametric gating for quantification of established immune cell populations. The use of biparametric gating allows for comparison and replication of data across different studies and research groups. For visual inspection, we displayed immune cell compartments as opt-sne graph. This approach allows for dimensionality reduction and for visualizing marker expression for specific immune cell populations. Finally, we applied FlowSOM as an unbiased clustering algorithm to the B cell compartment. The use of FlowSOM is motivated by a lack of consistent classification of B cell populations and subpopulations according to flow cytometry markers [12]. By using an unbiased clustering algorithm, we aimed to distinguish individual B cell populations based on a distinct set of multiparametric surface markers. An overview of all flow cytometry panels used in this manuscript is given in Table S2.

2.4. Statistical Analysis

Statistical Analysis was performed using GraphPad Prism 9.2 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA) and R 3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Given the explorative approach and data heterogeneity, nonparametric tests for detecting group differences were used throughout unless indicated otherwise. Group differences were assessed by unpaired Wilcoxon test (for 2 categories) or Kruskal–Wallis test (for more than 2 categories). For linear regression, Goodness-of-fit was assessed by Tjur's R squared, significance by log-likelihood test. Differences were considered statistically significant with the following *p*-values: * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001 and **** *p* < 0.0001.

2.5. Data Availability

All data associated with this study are present in the paper. The data assessed in this study are available from the corresponding author on reasonable request.

3. Results

3.1. Clinical Spectrum of IIM

The demographics, clinical and laboratory data of the study cohort are provided in Table 1. It should be noted that important clinical characteristics differed between the cohorts (Figure 1A). These included patient age, as the IBM cohort was older than DM, ASyS and healthy controls. Regarding muscle function, IBM patients were more severely affected as evidenced by Manual Muscle Testing (MMT)-8 examination as compared to ASyS patients. A subgroup of patients in all three groups did not receive any immunotherapy at time of blood sampling, while the remaining patients received immunosuppressive therapies (Table 1). We selected these cohorts as they reflect clinical and epidemiological characteristics previously described for the IIM spectrum [3,13,14].

Table 1. Demographics and baseline disease characteristics. Disease duration was defined as the timespan between symptom onset and the date of blood acquisition. For group comparisons a χ^2 -test for categorical or a Kruskal–Wallis analysis of variance with post hoc Bonferroni-testing for continuous data were conducted; ns *p* \geq 0.05, * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001. Abbreviations: ASyS = anti-synthetase syndrome, AZA = azathioprine, CK = creatine kinase, CYP = cyclophosphamide, DM = dermatomyositis, GCS = glucocorticosteroids, IBM = inclusion body myositis, IVIG = intravenous immunoglobulins, MMF = mycophenolate mofetil, MMT-8 = manual muscle testing of 8 muscle groups, MTX = methotrexate, N = number, ns = non-significant.

Diagnosis	ASyS (n = 41)	DM (n = 28)	IBM (n = 21)	Healthy Control	Group Differences
Age, years, median (range)	48 (38–81)	57 (42–79)	71 (52–85)	49 (22–79)	IBM vs. DM **, IBM vs. ASyS ***, IBM vs. Healthy control ***, DM vs. ASyS *
Female, N (%)	22 (53.7)	20 (71.4)	10 (47.6)	6 (50)	ns
Disease duration, years (SD)	3.3 (4.3)	3.5 (6.2)	6.1 (5.1)	None	ns
MMT-8, median	147	140	127	150	IBM vs. ASyS ***, IBM vs. healthy controls ***
CK level (U/l)	3055 (4241)	1207 (2829)	491 (374)	119 (198)	ASyS vs. healthy control ***, DM vs. healthy control *
Malignancies, N (%)	12 (29.3%)	14 (50%)	5 (23.8%)	None	ASyS vs. healthy control *, DM vs. healthy control **
Treatment, N (%)					
None	13 (31.7)	7 (25)	9 (42.3)	12 (100)	
GCS	11 (26.8)	4 (14.3)	2 (9.5)	-	
AZA	1 (2.4)	3 (10.7)	-	-	
MMF	-	-	-	-	
IVIG	1 (2.4)	1 (3.6)	12 (57.1)	-	
MTX	6 (14.6)	4 (14.3)	-	-	
CYP	3 (7.3)	1 (3.6)	-	-	
AZA + GCS	2 (4.9)	6 (21.4)	-	-	
IVIG + GCS	-	2 (7.1)	-	-	

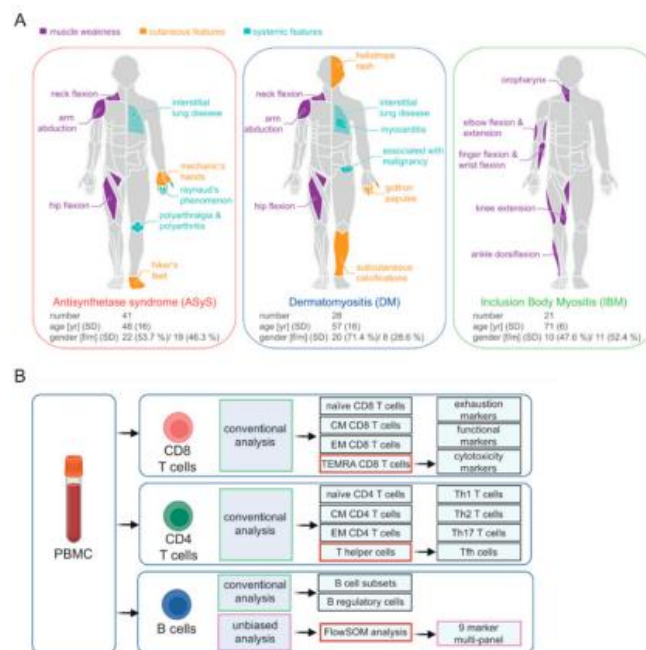


Figure 1. Overview of the patient cohort and analyzed flow cytometry panels. **(A)** Clinical phenotypes and characteristics of ASyS, DM and IBM. **(B)** Overview of flow cytometry panels analysed in the study. PBMC were analysed by flow cytometry. The CD8 and CD4 T cell compartment were analysed by conventional gating. TEMRA CD8 T cells and T helper cells were then analysed in further detail. B cells were investigated by conventional analysis and by unbiased analysis using FlowSOM. Abbreviations: ASyS = anti-synthetase syndrome; DM = dermatomyositis; IBM = inclusion body myositis.

3.2. Broad Immune Cell Populations Are Unchanged in IIM Entities

To begin investigation of circulating immune cell populations of IIM, we analysed PBMCs of ASyS, DM and IBM patients as well as healthy controls using high-dimensional flow cytometry (Figure 1B). First, we investigated a panel focused on major lymphocyte populations. PBMC were gated for lymphocytes and cell numbers of B cells and T cell subsets were recorded (Figure 2A). Here, we observed no meaningful differences for broad immune cell subsets including B cells, T cells and CD4⁺ and CD8⁺ T cells among different IIM entities or compared to healthy control (Figure 2B). Aiming to understand the immune topography, we applied high-dimensional mapping of the flow cytometry data using opt-sne. For dimensional reduction, 15,000 cells were randomly sampled from each patient. We included standard lymphocyte markers for B and T cells (CD3, CD4, CD8, CD19 and CD20). Cells were then concatenated and overlaid. Key regions were highlighted by CD19⁺, CD4⁺ and CD8⁺ expression levels for individual cells corresponding to the respective immune cell population (Figure 3C). This approach allowed us to visualize approximately 1,350,000 cells in a two-dimensional space and to compare datasets of IIM subgroups. It is interesting to note that immune cell subsets were largely similar among IIMs when using standard lymphocyte markers with only subtle differences observed among the entities. As broad immune cell patterns appear unsuitable to differentiate ASyS, DM, IBM or healthy controls, we decided to investigate individual lymphocyte compartments.

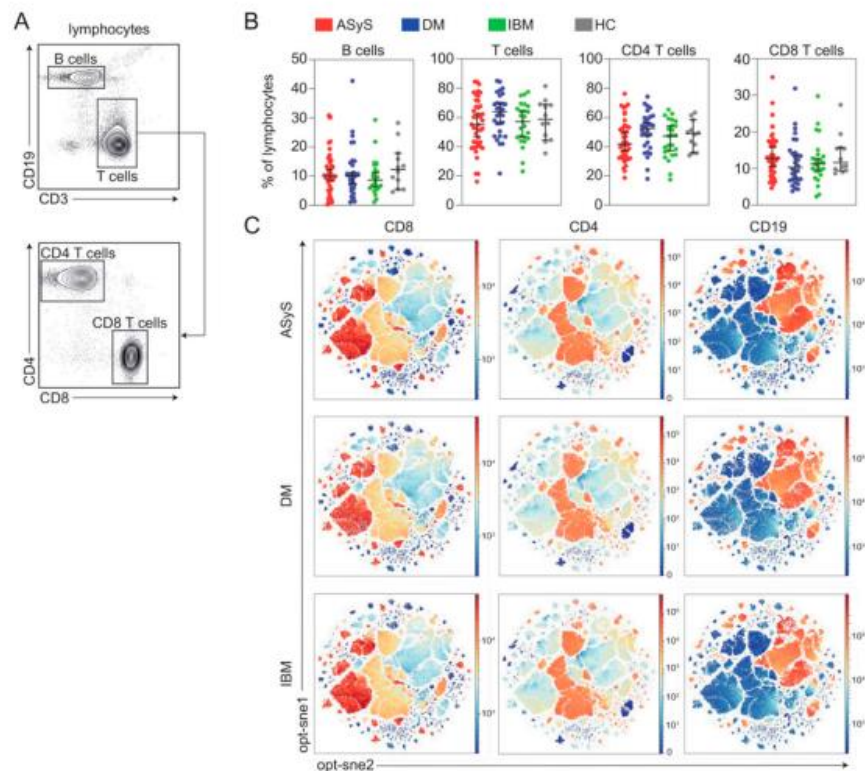


Figure 2. Broad immune cell patterns are unchanged in IIM. (A) Representative flow cytometry gating strategy for immune cell subsets. (B) Frequencies of broad immune cell subsets in IIM and in healthy controls. (C) Global optimization of tSNE (opt-sne) projection of CD8, CD4 and B cells (CD19) for all patients concatenated and overlaid. Expression of indicated proteins is colour coded. Each point represents an individual ASyS (red), DM (blue), IBM (green) patient or healthy controls (grey). Abbreviations: ASyS = anti-synthetase syndrome; DM = dermatomyositis; IBM = inclusion body myositis; tSNE = t-distributed stochastic neighbour embedding.

3.3. IBM Is Characterized by a Terminal CD8 T Cell-Pathology

First, we focused on the CD8 T cell compartment. We investigated quantitative and qualitative changes to four major CD8 T cell subsets defined as naïve ($CD3^+$, $CD8^+$, $CD27^+$, $CD45RA^+$ / $CD45RO^-$), central memory ($CD3^+$, $CD8^+$, $CD27^+$, $CD45RA^-$ / $CD45RO^+$ [CM]), effector memory ($CD3^+$, $CD8^+$, $CD27^-$, $CD45RO^+$ [EM]) and effector memory T cells re-expressing CD45RA ($CD3^+$, $CD8^+$, $CD27^-$, $CD45RA^+$ / $CD45RO^-$ [TEMRA]) (Figure 3A). We focused our analysis on the relative immune cell distribution. Naïve, CM and EM CD8 T cell populations remained unchanged, while TEMRA cells were substantially expanded in the blood of IBM patients as compared to ASyS, DM or healthy controls (Figure 3B,C). As biological ageing affects the distribution of $CD8^+$ T cells [15,16], we tested whether differences between IIM subtypes might be explained by age. Percentage of TEMRA cells and age were included in a model of linear regression revealing no statistically meaningful association across the age span of our cohort and corresponding TEMRA numbers (Figure 3D). Given these notable alterations, we decided to further interrogate the TEMRA compartment in detail. Consequently, we investigated the specific phenotype of TEMRA cells analyzing $CD226^+$, $CD57^+$ and $CD28^+$ expression (Figure 3E). In IBM, TEMRA cells positive for $CD226^+$ were decreased while cells positive for $CD57^+$ were increased, both without reaching statistical significance (Figure 3F). However, TEMRA cells that lost CD28 ($CD28^-$) were markedly expanded in IBM as compared to ASyS, DM and healthy.

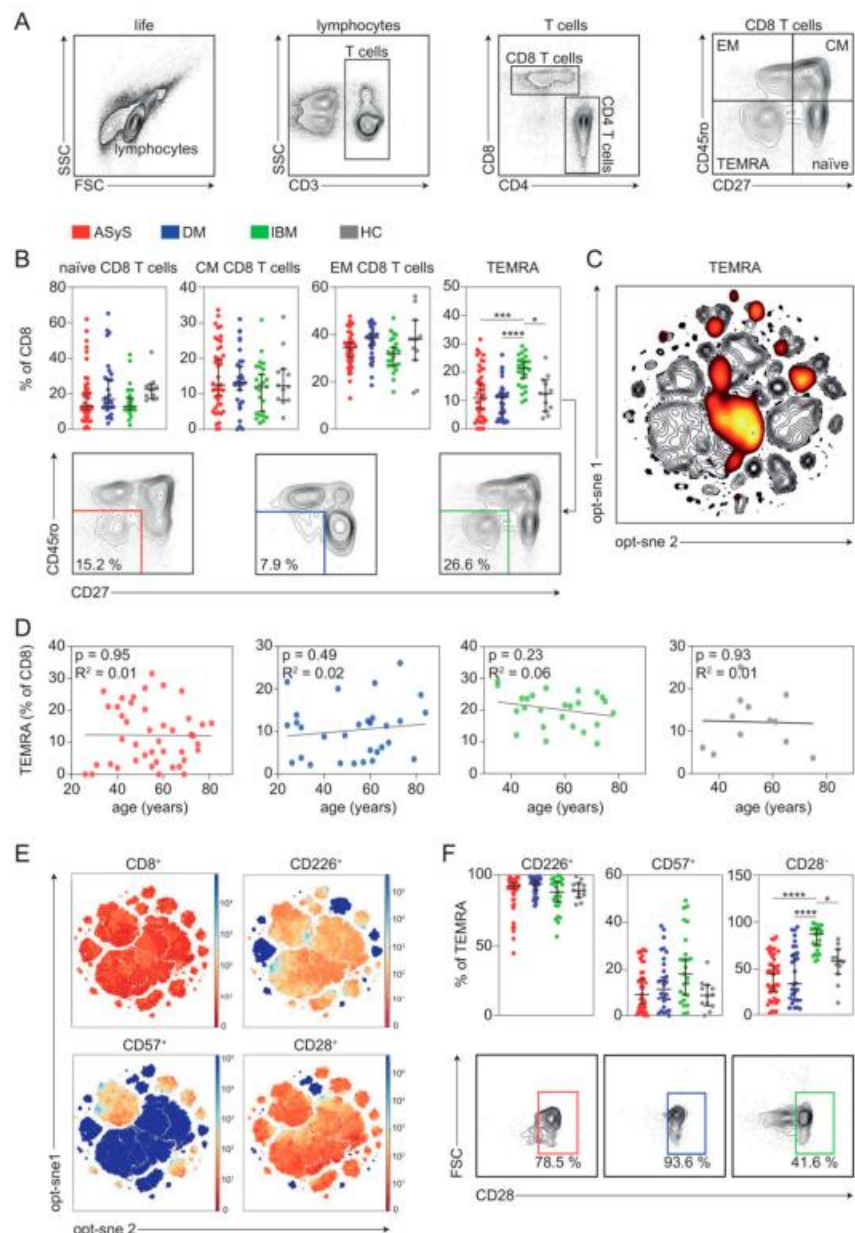


Figure 3. Topography of the CD8 T cell population in IIM. (A) Representative flow cytometry gating strategy for immune cell subsets. (B) Frequencies of CD8 T cell subsets in IIM and representative flow cytometry plots. (C) Global optimization of tSNE (opt-sne) projection of the CD8 T cell population for all patients concatenated and overlaid. The TEMRA subset is overlaid in red. (D) Linear regression model displaying association of TEMRA levels as % of CD8⁺ T cells and age. (E) Global opt-sne projection of CD8⁺ T cells for all patients concatenated and overlaid. Expression of indicated proteins is colour coded. (F) Frequencies of indicated TEMRA cells and representative flow cytometry plots. Each point represents an individual ASyS (red), DM (blue), IBM (green) patient or healthy controls (grey). Significance was determined by Kruskal–Wallis test: * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, and **** $p < 0.0001$. Abbreviations: ASyS = anti-synthetase syndrome; CM = central memory; DM = dermatomyositis; EM = effector memory; IBM = inclusion body myositis; TEMRA = terminally differentiated effector memory T cells; tSNE = t-distributed stochastic neighbour embedding.

To further dissect the phenotype of TEMRAs in IIM, we assessed markers of immune cell exhaustion including PD-1, TIM3, and LAG3. Surprisingly, exhaustion markers were unchanged on TEMRA cells from IBM patients, while DM patients displayed reduced levels of PD-1⁺ TEMRAs when comparing relative cell numbers (Figure 4A). Besides T cell exhaustion, we were interested in the migratory capacity of TEMRA cells in IIM as immune cell infiltration is a pathogenic hallmark in IIMs. CD18 constitutes the lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) together with CD11 and mediates T cell activation and adhesion [17]. CD18⁺ TEMRA cells were markedly expanded in IBM and CD18 expression (measured by mean fluorescence intensity) was increased (Figure 4A–C). Next, cytotoxicity and immune stimulatory capacities were measured by staining cells for a large panel of cytokines including GM-CSF, IL-17A, IL-22, IL-4, IFN γ and TNF α (Figure 4D,E). Here, fewer GM-CSF⁺ TEMRA cells were detected for DM. In contrast, IFN γ and TNF α expressing TEMRAs were substantially expanded in IBM (Figure 4D,E). Together, our data corroborate the presence of highly differentiated, cytotoxic CD8⁺ TEMRA cells in IBM and underpin their ability for cellular adhesion and infiltration as evidenced by CD18 expression.

3.4. CD4 T Cell Composition Is Shifted in ASyS

Next, we aimed to understand changes to the CD4 T cell compartment in IIM. We investigated changes to naïve (CD3⁺, CD4⁺, CD27⁺, CD45RO⁻), CM (CD3⁺, CD4⁺, CD27⁺, CD45RO⁺) and EM CD4⁺ T cells (CD3⁺, CD4⁺, CD27⁻, CD45RO⁺) (Figure 5A). We performed quantitative comparisons of cell populations and observed a shift of CD4 T cells from naïve to EM in ASyS, while other IIM displayed no meaningful alterations of CD4 T cell composition (Figure 5B). To understand functional alterations of expanded EM CD4⁺ T cells, we investigated a large panel of cytokines (Figure 5C). Here, EM CD4⁺ T cells positive for IL-4 were decreased in ASyS, whereas IFN γ ⁺ EM CD4⁺ T cells were expanded in IBM. Differentiation of naïve CD4⁺ T cells into T helper subtypes requires a sufficient cytokine environment [18]. As such, IL-4 primarily drives polarization towards the Th2 phenotype [19]. Given diminished levels of IL-4⁺ CD4⁺ EM cells in ASyS, we hypothesized that the associated Th1/Th2 differentiation might be altered. Th1, Th2, Th17 and Tfh cells were analysed by a combination of CCR4, CCR6, CXCR3, ICOS and PD-1 surface expression (Figure S1A). Indeed, in-depth analysis of helper T cell subsets revealed marked alterations in ASyS with Th1/Th2 balance skewed towards the Th1 phenotype (Figure S1B). Th17 cells were comparable among the IIM spectrum. Intriguingly, Tfh cells were expanded in ASyS underlining aberrance of helper T cells in this condition. Taken together, our data argue that the framework of T helper cells is skewed in IIM.

3.5. Expansion of Distinct B Cell Subsets in IIM

Besides the T cell compartment, we aimed to understand B cell alterations in IIM. We defined distinct cell populations including naïve (CD19⁺, CD20⁺, IgD⁺, CD27⁻), not-switched memory (CD19⁺, CD20⁺, IgD⁺, CD27⁺), switched memory (CD19⁺, CD20⁺, IgD⁻, CD27⁺), CD27⁻/IgD⁻ B cells (CD19⁺, CD20⁺, IgD⁻, CD27⁻) and regulatory B cells (Breg, CD19⁺, CD20⁺, IgD⁻, CD27⁻, CD38⁺, CD24⁺) (Figure 6A). Here, naïve B cells were more abundant in ASyS, while switched memory B cells were decreased compared to DM (Figure 6B). Other B cell populations remained unchanged. Biparametric downstream analysis might be insufficient to understand changes to the complex B cell continuum in IIM, particularly as a standardized classification based on flow cytometric markers is currently lacking for the B cell compartment. We employed the unsupervised clustering

algorithm FlowSOM [11] for high-dimensional analysis of the B cell compartment. This approach aims to distinguish distinct B cell populations based on the identification of multiparametric markers. Indeed, application of FlowSOM clustering (Figure 6C) using expression profiles of 9 B cell markers identified a total of 12 corresponding meta-clusters (Figure 6D). This approach delineated a substantial expansion of FlowSOM meta-cluster (FSOM) 4 in DM, while FSOM 8 was decreased (Figure 6E). The expanded FSOM 4 cluster corresponds to IgG4^{high}, IgG1^{low}, CD38^{high} not-switched memory-like B cells, whereas FSOM 8 cluster mainly reflects a IgG1^{low}, CD80^{low} naïve-like B cell population with varying IgG4 expression. Thus, B cell pathology is driven by distinct alterations in IIM with ASyS displaying a shift towards a naïve phenotype while B cell pathology in DM is characterized by IgG4/CD38 abundance.

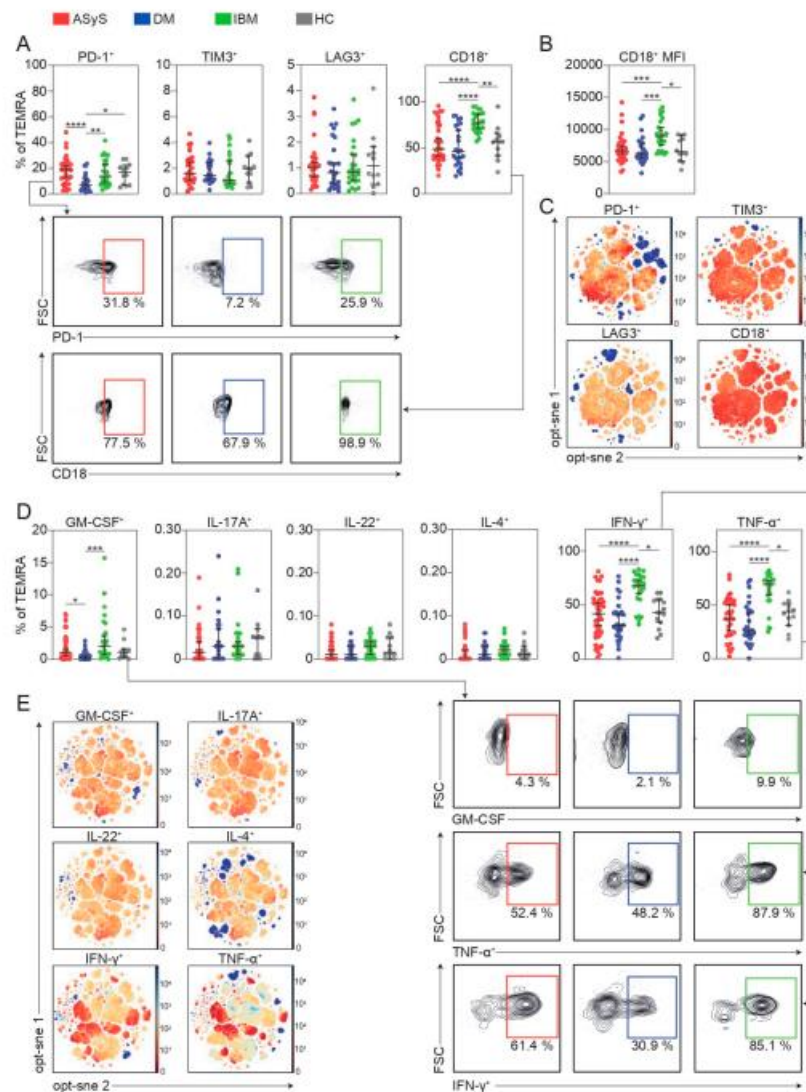


Figure 4. IBM is characterized by distinct changes to the TEMRA population. (A) Frequencies of indicated TEMRA cells and representative flow cytometry plots. (B) MFI of surface CD18 on TEMRA cells. (C) Global optimization of tSNE (opt-sne) projection of the CD8 T cell population for all patients concatenated and overlaid. Expression of indicated proteins is colour coded. (D) Frequencies of indicated TEMRA cells and representative flow cytometry plots. Each point represents an individual ASyS (red), DM (blue), IBM (green) patient or healthy controls (grey). (E) opt-sne projection of the CD8 T cell population for all patients concatenated and overlaid. Expression of indicated proteins is colour coded. Significance was determined by Kruskal–Wallis test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, and **** $p < 0.0001$. Abbreviations: ASyS = anti-synthetase syndrome; DM = dermatomyositis; IBM = inclusion body myositis; MFI = mean fluorescence intensity; TEMRA = terminally differentiated effector memory T cells; tSNE = t-distributed stochastic neighbour embedding.

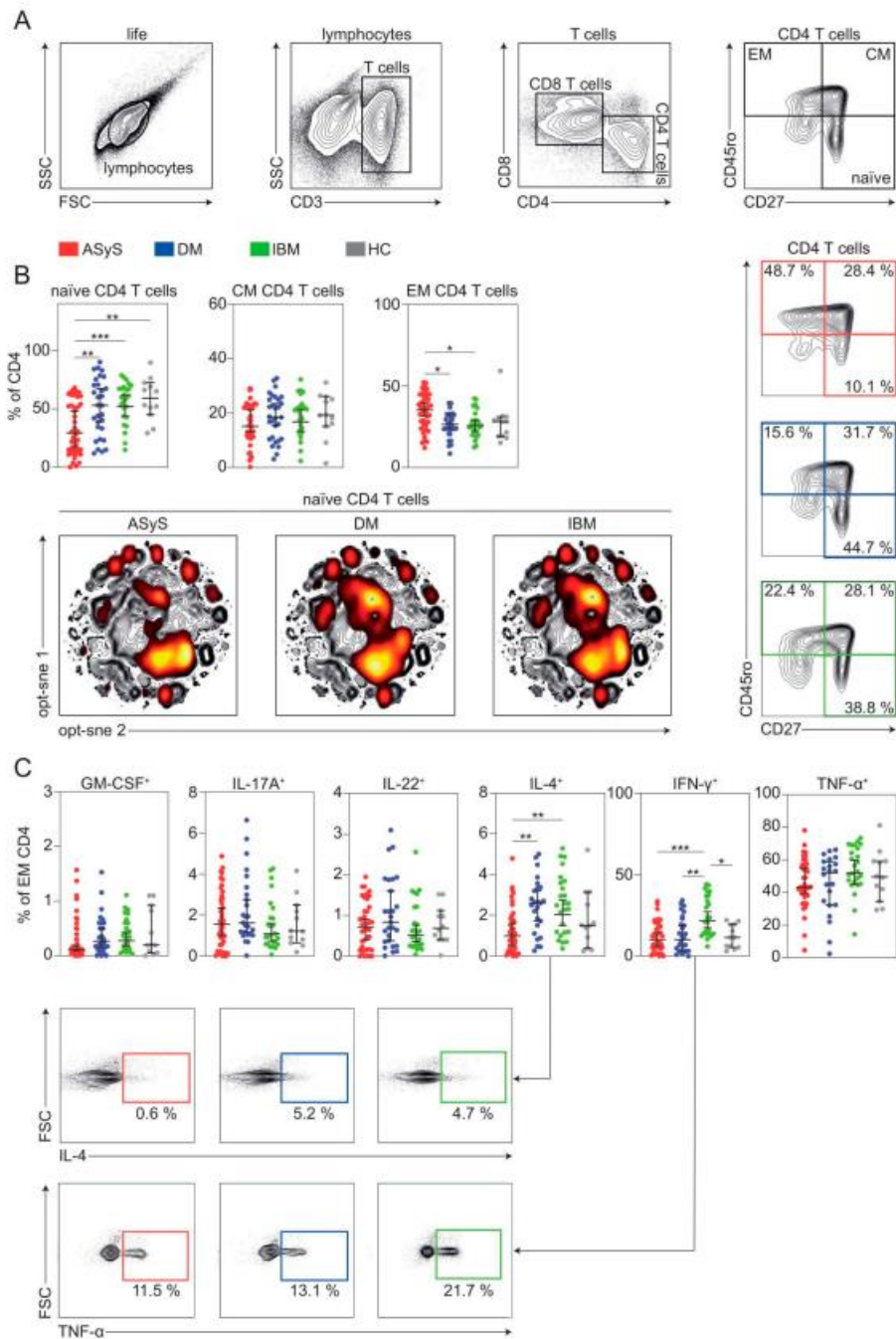


Figure 5. CD4 T cell subsets are distorted in IIM. **(A)** Representative flow cytometry gating strategy for immune cell subsets. **(B)** Frequencies of indicated TEMRA cells and representative flow cytometry (top). Global optimization of tSNE (opt-sne) projection of the CD4 T cell population for all patients concatenated and overlaid. Naïve CD4 T cells are indicated in red in each condition (bottom). **(C)** Representative flow cytometry gating strategy for immune cell subsets. Each point represents an individual ASyS (red), DM (blue), IBM (green) patient or healthy controls (grey). Significance was determined by Kruskal–Wallis test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Abbreviations: ASyS = anti-synthetase syndrome; CM = central memory; DM = dermatomyositis; EM = effector memory; IBM = inclusion body myositis.

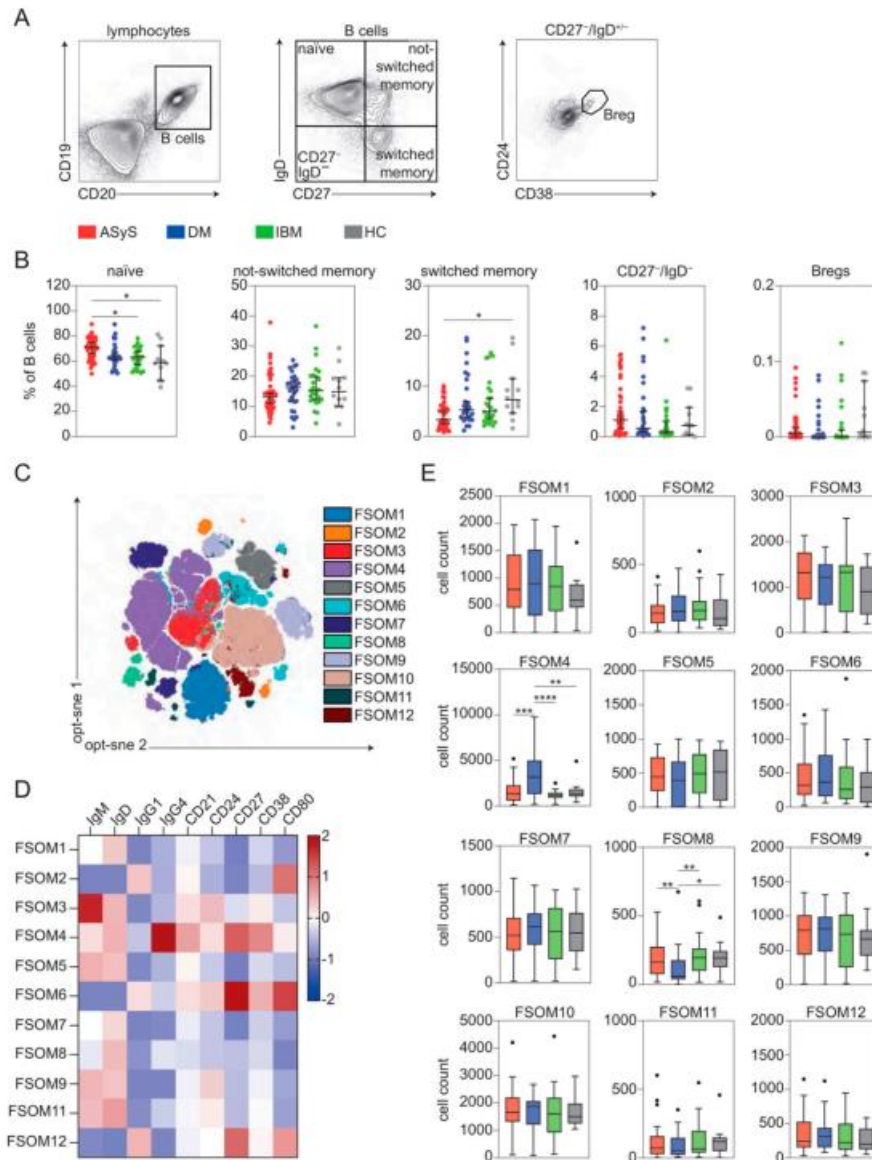


Figure 6. B cell dysregulation is a feature of IIM. **(A)** Representative flow cytometry gating strategy for immune cell subsets. **(B)** Frequencies of indicated B cell subsets. **(C)** Global optimization of tSNE (opt-sne) projection of the B cell population with meta-clusters identified by FlowSOM clustering superimposed. First, flow cytometric markers displayed in **(D)** were entered into opt-sne for generation of a two-dimensional graph of the dataset. Next, the FlowSOM algorithm was applied to the same dataset for unbiased identification of distinct cell clusters. A total of 115 clusters were acquired. Consensus hierarchical clustering identified 12 distinct FlowSOM meta-clusters (FSOM) across these clusters. Each cell visualized in the opt-sne map was labelled to the corresponding FSOM. **(D)** Heatmap displaying mean MFI for indicated FSOM clusters and corresponding marker (column-scaled z-scores). **(E)** Box plots displaying cell numbers of indicated FSOM clusters. Each point represents an individual ASyS (red), DM (blue), IBM (green) patient or healthy controls (grey). Significance was determined by Kruskal–Wallis test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, and **** $p < 0.0001$. Abbreviations: ASyS = anti-synthetase syndrome; CM = central memory; DM = dermatomyositis; EM = effector memory; IBM = inclusion body myositis.

3.6. Specific Immune Signatures Differentiate the Spectrum of IIM

Finally, we asked whether immune signatures identified in our analysis distinguish ASyS, DM and IBM patients. To this end, we selected key characteristics defining CD8, CD4 and B cell pathology across the IIM spectrum. We included TEMRA, CD28⁻ TEMRA, CD18⁺ TEMRA, IFN γ ⁺ TEMRA and TNF α ⁺ TEMRA numbers for the CD8 compartment; naïve CD4, EM CD4, Th1, Th2 and Tfh cells for the CD4/T helper compartment; and naïve B cells, IgG4^{high}, IgG1^{low}, CD38^{high} not-switched memory-like and IgG1^{low}, CD80^{low} naïve-like B cells for the B cell compartment. These datasets were entered in a multivariable analysis using a principal component analysis (PCA) approach (Figure 7A). Each patient was treated as one data point. Indeed, specific immune features were able to distinguish IIM disorders. This resolution was attributed to specific features of immune pathology for IIM (Figure 7B): A terminally differentiated CD8 T cell pathology defined IBM, while ASyS was characterized by an altered CD4/T helper cell compartment. B cell pathology was evident for both ASyS and DM, but not IBM. Taken together, our analysis delineates specific changes to the peripheral immune compartment capable of separating diseases of the IIM spectrum.

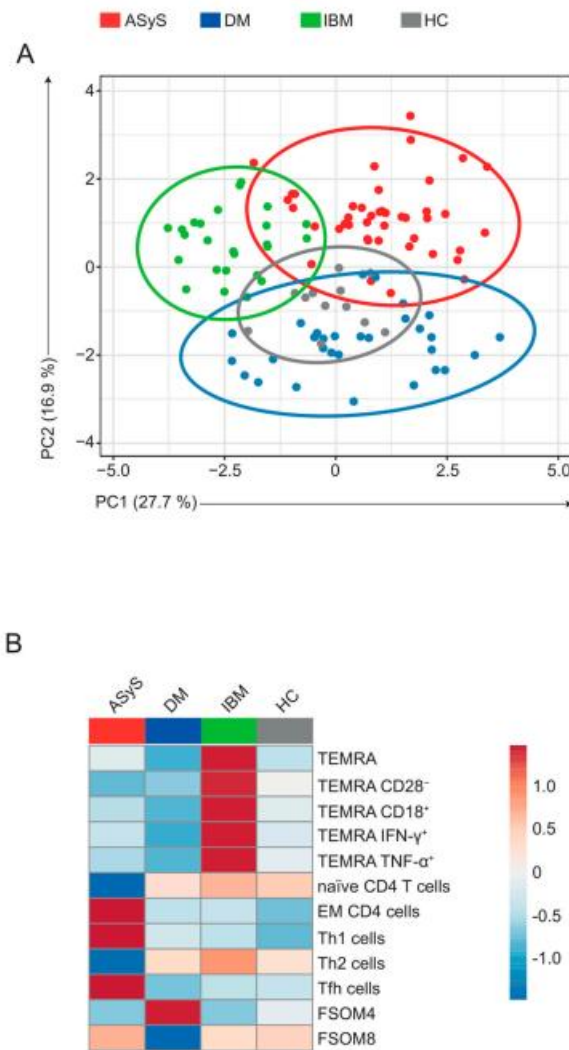


Figure 7. Multivariable analysis distinguishes IIM subtypes. **(A)** PCA of key features of ASyS, DM, IBM and healthy controls. SVD was used to calculate principal components. X and Y axis show principal component 1 and principal component 2, respectively. Prediction ellipses are such that with probability

0.8, a new observation from the same group will fall inside the ellipse. Data were centred and scaled. The PCA was constructed using the features displayed in (B). (B) Heatmap displaying mean values for indicated features (column-scaled z-scores). Each point represents an individual ASyS (red), DM (blue), IBM (green) patient or healthy controls (grey). Abbreviations: ASyS = anti-synthetase syndrome; DM = dermatomyositis; EM = effector memory; IBM = inclusion body myositis, PCA = principal component analysis; SVD = singular value decomposition.

4. Discussion

Disease outcomes and treatment responses vary substantially across the spectrum of IIM [1,20]. Thus, inflammatory pathways and mechanisms of disease chronicity likely diverge between IIM subtypes. However, treatment approaches remain mostly unspecific with glucocorticoids as first line choice [6]. Potentially owing to the rarity of the disease and the difficulty of routinely obtaining target tissue, i.e., standardized muscle biopsies, our understanding of immune signatures across the IIM spectrum remains incomplete. To develop specific treatment strategies according to clinical and immunological subtypes, further insight into the immune topography of IIM is needed.

First, ASyS is characterized by antibodies against the aminoacyl-transferase RNA synthetases, commonly against Jo-1, OJ, PL-7 or PL-12. To better understand disease specific pathways of autoimmunity, we investigated ASyS pathology in a previous study [21]. Here, we identified an extra-medullary inflammatory micro-milieu maintaining activated B cells. In line with our previous observations, in this study peripheral B cells were shifted towards a naïve/immature phenotype when compared to other IIM subtypes. Further, the CD4 lineage was shifted towards EM CD4⁺ T cells with suppressed expression of IL-4 compared to DM and IBM. In the context of the Th1/Th2 dichotomy, IL-4 mediates polarization towards Th2 [19,22]. Indeed, potentially owing to insufficient IL-4 stimulation, cells were shifted to the Th1 phenotype in ASyS. Further investigation of T helper cells revealed a pronounced expansion of Tfh cells. These cells are primarily found in secondary lymphoid organs [23]. The B cell follicle homing receptor CXCR5 enables Tfh to localize with B cells. Functionally, Tfh cells are critically involved in mediating B cell survival, activation and differentiation into plasma cells within germinal centres [9,24]. Two previous studies reported elevated levels of circulating Tfh cells in IIM (PM and DM patients) compared to healthy controls [25,26]. Further, we previously substantiated the presence of Tfh cells in ASyS muscle in comparison to non-diseased controls [21]. Promoting antigen-specific B cells [27], Tfh cells might provide a pro-stimulatory framework for B cell pathology in ASyS. Collectively, our findings argue that studying B cells is likely to contribute to our understanding of ASyS pathophysiology.

In DM, clinical presentation is highly variable. Characteristic skin lesions often precede proximal muscle weakness [28]. However, muscle affection is sometimes missing, a condition called amyopathic DM [28]. Moreover, DM might affect a number of target tissues, such as the skin, lung, joints or more rarely the heart. Several antibodies have been detected in association with DM, most notably anti-Mi2⁺ (5–20% of patients), anti-TIF1y⁺ (15–25%), anti-MDA5⁺ (7–15%) and anti-NXP2⁺ (15–25%) [20,28]. An IFN type 1 response is thought to drive inflammation in DM as evidenced in blood [29] and muscle [30]. While serological findings have been widely replicated, previous phenotyping studies of peripheral immune cells were inconsistent [31–33]. Differences between studies might be attributed to clinical distinctions, including treatment status (naïve vs. treated), age at onset (adult vs. juvenile) or clinical presentation (myopathic vs. amyopathic). As such, treatment naïve patients displayed reduced CD4 and CD8 T cell counts that were ameliorated upon corticosteroid treatment [31]. In line, broad immune cell subsets remained unchanged in our analysis, potentially owing to treatment status. Moreover, a flow cytometric analysis of 13 DM patients reported a shift towards Th2 cells in DM as compared to PM [32]. We corroborate this finding when comparing Th2 cells from DM and ASyS patients. Intrigu-

ingly, using an unsupervised approach, we also observed a pronounced expansion of an IgG4^{high}, IgG1^{low}, CD38^{high} not-switched memory-like cell cluster in DM, while a naïve B cell-like population was decreased. CD38 is highly expressed on plasma cells as well as germinal centre B cells and implicated in B cell activation and survival [34]. A previous study, albeit in juvenile DM, reported expansion of a CD24^{high}, CD38^{high} transitional B cell population corresponding to a type 1 IFN signature [35]. Thus, CD38 might be important for sustaining B cell pathology in DM. In respect to IgG4, Th2 cells secreting IL-4 and IL-13 mediate isotype switching to IgG4 on B cells [36,37]. We argue that expanded Th2 cells [32] might provide a framework for IgG4 switched B cells in DM. Functional consequences of IgG4 in DM remain enigmatic as IgG4 have been associated with both anti-inflammatory effects but also pathology as evidenced in IgG4-related disease [38,39]. Further research into the Th2/IgG4-axis in the context of DM is warranted to better understand potential implications for disease chronicity.

Increasing evidence argues for T cell mediated autoimmunity as primary mechanism underlying IBM, which has shaped recent debate and anticipates CD8 T cell depletion as potential tool for disease amelioration (discussed in detail by Greenberg [4]). Indeed, cytotoxic CD8⁺ T cells have been identified in IBM as early as 1988 [40] and since then been confirmed in blood and muscle [41,42]. Specifically, these cells are clonally expanded, terminally differentiated and cytotoxic [43–45]. Moreover, these cells have been characterized by the loss of CD28 and gain of CD57 and KLRG1 besides markers of cytotoxicity such as IFN γ [43–45]. A recent immunophenotyping study corroborated expanded, KLRG1⁺ TEMRA cells in blood of IBM patients, while KLRG1⁺ NK cells remained unchanged [46]. We underline these findings and report a marked expansion of the TEMRA subset differentiating IBM from other entities of IIM. While we also observed loss of CD28, upregulation of CD57 did not reach statistical significance in comparison with ASyS and DM patients. Interestingly, TEMRAs in IBM do not show alterations of markers of T cell exhaustion (PD-1, TIM3, LAG3 [47–49]). While the scope of our study is not focused on T cell-mediated cytotoxicity, previous data suggest that T cell differentiation status correlates to cytotoxicity [44]. Conversely, the ultrastructural target of T cell cytotoxicity remains speculative. However, as mononuclear infiltrates of myofibers consist mostly of CD8 T cells in IBM [44], it might be reasonable to speculate that CD8 T cell cytotoxicity is directed against skeletal muscle cells. Moreover, we also observed that TEMRAs in IBM strongly express CD18. Together with CD11, CD18 forms the integrin LFA-1 mediating T cell activation and migration [17,50,51]. ICAM-1 engages LFA-1 and enables leukocyte extravasation [51]. We speculate that the upregulation of the LFA-1 axis reflects the potential for tissue infiltration of CD8⁺ T cells in IBM. Albeit limited to two IBM patients, application of natalizumab inhibiting VCAM-1/VLA-4 interaction and leukocyte migration abolished endomysial inflammation in a pilot study [52]. Natalizumab did, however, not result in clinical improvement as measured by the MMT-8 [52]. Recently, the treatment of IBM patients with rapamycin in a phase 2 study did not reach its primary endpoint as change to the maximal voluntary isometric knee extension [53]. However, efficacy in secondary outcome measures supported further investigation of rapamycin in a phase 3 trial [53,54]. Interestingly, rapamycin inhibits VCAM-1 signalling and leukocyte infiltration in vivo [55]. Thus, it is tempting to pursue leukocyte infiltration as a potentially understudied therapeutic target in IBM.

As limitation, the scope of this study is restricted to the analysis of immune cells from peripheral blood. Immune cell patterns in the muscle compartment might be distinct. Further, a potential limitation of this study might be introduced by epidemiological and treatment differences between individual patients and patient groups. To reduce bias, only patients with confirmed diagnosis according to EULAR/ACR Classification were included and therapies were required to be stable. However, it should be noted that a potential treatment effect is difficult to exclude, particularly as a high proportion of IBM patients were treatment naïve as compared to ASyS and DM. In respect to antibody status, this study does not provide statistical power to account for potential differences between antibody subtypes. A strength of this study is its size and depth providing insights into the main

lymphocyte populations concurrently in an informative cohort, particularly as large-scale studies comparing IIM subtypes are sparse.

Thus, our study provides a comprehensive overview of the peripheral immune topography of the IIM spectrum and new insights into potential drivers of disease. Application of a high-dimensional flow cytometry approach appears to be a valuable tool to detect overt and even subtle differences among pathologies. These differences are sufficiently distinct to differentiate the peripheral immune response across the studied entities. In essence, we argue that immune cell pathologies distinguish the IIM spectrum and might serve as target for more specific treatment approaches. ASyS appears to be characterized by CD4/T helper perturbations supporting B cell-mediated autoimmunity, while DM displays distinct alterations of the B cell compartment. A pathology of terminally differentiated CD8⁺ T cells distinguishes IBM from other IIM.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cells11203330/s1>, Figure S1: Analysis of the T helper cell compartment. Table S1: Antibodies used for flow cytometric analysis of PBMCs. Table S2: Flow cytometric panels used for PBMC analysis.

Author Contributions: C.N., M.P. and T.R. designed and performed the experiments, derived the models and analysed the data. C.B.S., S.R. and V.D. assisted with measurements. C.N., M.P. and T.R. wrote the initial draft. N.H., S.R., V.D., C.P., A.R., Y.A., O.B., H.W., I.E.L., W.S. and S.G.M. revised and improved the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was funded by the BMBF (Bundesministeriums für Bildung und Forschung, 01EC1901A) to T.R. and H.W., by the EKFS (Else Kröner-Fresenius Stiftung, 2018_A03) to T.R., the DGM (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Ru2/1) to T.R. and to C.N. (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Ne4/1) and by the DFG (RU 2169/2-1, Deutsche Forschungsgemeinschaft) to T.R.

Institutional Review Board Statement: The local ethics committee (2016-053-f-S and 2021-1417) approved the study. This trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written consent to this study.

Informed Consent Statement: Consent for publication has been acquired from all participating individuals.

Data Availability Statement: All relevant data is presented in this manuscript. Raw data will be provided upon reasonable request from qualified researchers.

Acknowledgments: We thank Birgit Blomenkamp for excellent technical support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Lundberg, I.E.; de Visser, M.; Werth, V.P. Classification of Myositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2018**, *14*, 269–278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Mandel, D.E.; Malemud, C.J.; Askari, A.D. Idiopathic Inflammatory Myopathies: A Review of the Classification and Impact of Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 1084. [[CrossRef](#)]
3. Pawlitzki, M.; Nelke, C.; Rolfes, L.; Hasseli, R.; Tomaras, S.; Feist, E.; Schänzer, A.; Räuber, S.; Regner, L.; Preuß, C.; et al. NK Cell Patterns in Idiopathic Inflammatory Myopathies with Pulmonary Affection. *Cells* **2021**, *10*, 2551. [[CrossRef](#)]
4. Greenberg, S.A. Inclusion Body Myositis: Clinical Features and Pathogenesis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2019**, *15*, 257–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Witt, L.J.; Curran, J.J.; Streck, M.E. The Diagnosis and Treatment of Antisynthetase Syndrome. *Clin. Pulm. Med.* **2016**, *23*, 218–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Oddis, C.V.; Aggarwal, R. Treatment in Myositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2018**, *14*, 279–289. [[CrossRef](#)]
7. Mathew, D.; Giles, J.R.; Baxter, A.E.; Oldridge, D.A.; Greenplate, A.R.; Wu, J.E.; Alanio, C.; Kuri-Cervantes, L.; Pampena, M.B.; D'Andrea, K.; et al. Deep Immune Profiling of COVID-19 Patients Reveals Distinct Immunotypes with Therapeutic Implications. *Science* **2020**, *369*, eabc8511. [[CrossRef](#)]
8. Mammen, A.L.; Allenbach, Y.; Stenzel, W.; Benveniste, O. ENMC 239th Workshop Study Group 239th ENMC International Workshop: Classification of Dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14–16 December 2018. *Neuromuscul. Disord.* **2020**, *30*, 70–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9. Zhang, Y.; Tech, L.; George, L.A.; Acs, A.; Durrett, R.E.; Hess, H.; Walker, L.S.K.; Tarlinton, D.M.; Fletcher, A.L.; Hauser, A.E.; et al. Plasma Cell Output from Germinal Centers Is Regulated by Signals from Tfh and Stromal Cells. *J. Exp. Med.* **2018**, *215*, 1227–1243. [[CrossRef](#)]
10. Belkina, A.C.; Ciccolella, C.O.; Anno, R.; Halpert, R.; Spidlen, J.; Snyder-Cappione, J.E. Automated Optimized Parameters for T-Distributed Stochastic Neighbor Embedding Improve Visualization and Analysis of Large Datasets. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5415. [[CrossRef](#)]
11. Quintelier, K.; Couckuyt, A.; Emmaneel, A.; Aerts, J.; Saeys, Y.; Van Gassen, S. Analyzing High-Dimensional Cytometry Data Using FlowSOM. *Nat. Protoc.* **2021**, *16*, 3775–3801. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Sanz, I.; Wei, C.; Jenks, S.A.; Cashman, K.S.; Tipton, C.; Woodruff, M.C.; Hom, J.; Lee, F.E.-H. Challenges and Opportunities for Consistent Classification of Human B Cell and Plasma Cell Populations. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 2458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Rojas-Serrano, J.; Herrera-Bringas, D.; Mejía, M.; Rivero, H.; Mateos-Toledo, H.; Figueroa, J.E. Prognostic Factors in a Cohort of Antisynthetase Syndrome (ASS): Serologic Profile Is Associated with Mortality in Patients with Interstitial Lung Disease (ILD). *Clin. Rheumatol.* **2015**, *34*, 1563–1569. [[CrossRef](#)]
14. Paul, P.; Liewluck, T.; Ernste, F.C.; Mandrekar, J.; Milone, M. Anti-CN1A Antibodies Do Not Correlate with Specific Clinical, Electromyographic, or Pathological Findings in Sporadic Inclusion Body Myositis. *Muscle Nerve* **2021**, *63*, 490–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Koch, S.; Larbi, A.; Derhovannessian, E.; Özcelik, D.; Naumova, E.; Pawelec, G. Multiparameter Flow Cytometric Analysis of CD4 and CD8 T Cell Subsets in Young and Old People. *Immun. Ageing* **2008**, *5*, 6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Herndler-Brandstetter, D.; Landgraf, K.; Tzankov, A.; Jenewein, B.; Brunauer, R.; Laschober, G.T.; Parson, W.; Kloss, F.; Gassner, R.; Lepperdinger, G.; et al. The Impact of Aging on Memory T Cell Phenotype and Function in the Human Bone Marrow. *J. Leukoc. Biol.* **2012**, *91*, 197–205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Walling, B.L.; Kim, M. LFA-1 in T Cell Migration and Differentiation. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 952. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Dong, C.; Flavell, R.A. Cell Fate Decision: T-Helper 1 and 2 Subsets in Immune Responses. *Arthritis Res. Ther.* **2000**, *2*, 179. [[CrossRef](#)]
19. Junttila, I.S. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 888. [[CrossRef](#)]
20. Benveniste, O.; Goebel, H.-H.; Stenzel, W. Biomarkers in Inflammatory Myopathies—An Expanded Definition. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 554. [[CrossRef](#)]
21. Preuß, C.; Paesler, B.; Nelke, C.; Cengiz, D.; Müntefering, T.; Roos, A.; Amelin, D.; Allenbach, Y.; Uruha, A.; Dittmayer, C.; et al. Skeletal Muscle Provides the Immunological Micro-Milieu for Specific Plasma Cells in Anti-Synthetase Syndrome-Associated Myositis. *Acta Neuropathol.* **2022**, 1–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Cheadle, E.J.; Sheard, V.; Rothwell, D.G.; Bridgeman, J.S.; Ashton, G.; Hanson, V.; Mansoor, A.W.; Hawkins, R.E.; Gilham, D.E. Differential Role of Th1 and Th2 Cytokines in Autotoxicity Driven by CD19-Specific Second-Generation Chimeric Antigen Receptor T Cells in a Mouse Model. *J. Immunol.* **2014**, *192*, 3654–3665. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Merino Tejero, E.; Lashgari, D.; Garcia-Valiente, R.; Gao, X.; Crauste, F.; Robert, P.A.; Meyer-Hermann, M.; Martínez, M.R.; van Ham, S.M.; Guikema, J.E.J.; et al. Multiscale Modeling of Germinal Center Recapitulates the Temporal Transition From Memory B Cells to Plasma Cells Differentiation as Regulated by Antigen Affinity-Based Tfh Cell Help. *Front. Immunol.* **2021**, *11*, 3805. [[CrossRef](#)]
24. Ise, W.; Fujii, K.; Shiroguchi, K.; Ito, A.; Kometani, K.; Takeda, K.; Kawakami, E.; Yamashita, K.; Suzuki, K.; Okada, T.; et al. T Follicular Helper Cell-Germinal Center B Cell Interaction Strength Regulates Entry into Plasma Cell or Recycling Germinal Center Cell Fate. *Immunity* **2018**, *48*, 702–715.e4. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Espinosa-Ortega, F.; Gómez-Martin, D.; Santana-De Anda, K.; Romo-Tena, J.; Villaseñor-Ovies, P.; Alcocer-Varela, J. Quantitative T Cell Subsets Profile in Peripheral Blood from Patients with Idiopathic Inflammatory Myopathies: Tilting the Balance towards Proinflammatory and pro-Apoptotic Subsets. *Clin. Exp. Immunol.* **2015**, *179*, 520–528. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Zhang, L.; Li, W.; Cai, Y.; Liu, X.; Peng, Q.; Liang, L. Aberrant Expansion of Circulating CD4+ CXCR5+ CCR7lo PD1hi Tfh Precursor Cells in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Int. J. Rheum. Dis.* **2020**, *23*, 397–405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Kurata, I.; Matsumoto, I.; Sumida, T. T Follicular Helper Cell Subsets: A Potential Key Player in Autoimmunity. *Immunol. Med.* **2021**, *44*, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Robinson, A.B.; Reed, A.M. Clinical Features, Pathogenesis and Treatment of Juvenile and Adult Dermatomyositis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2011**, *7*, 664–675. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Greenberg, S.A.; Higgs, B.W.; Morehouse, C.; Walsh, R.J.; Won Kong, S.; Brohawn, P.; Zhu, W.; Amato, A.; Salajegheh, M.; White, B.; et al. Relationship between Disease Activity and Type 1 Interferon- and Other Cytokine-Inducible Gene Expression in Blood in Dermatomyositis and Polymyositis. *Genes Immun.* **2012**, *13*, 207–213. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Shrestha, S.; Wershil, B.; Sarwark, J.F.; Niewold, T.B.; Philipp, T.; Pachman, L.M. Lesional and Nonlesional Skin from Patients with Untreated Juvenile Dermatomyositis Displays Increased Numbers of Mast Cells and Mature Plasmacytoid Dendritic Cells. *Arthritis Rheum.* **2010**, *62*, 2813–2822. [[CrossRef](#)]
31. Viguier, M.; Fouéré, S.; de la Salmonière, P.; Rabian, C.; Lebbe, C.; Dubertret, L.; Morel, P.; Bachelez, H. Peripheral Blood Lymphocyte Subset Counts in Patients with Dermatomyositis: Clinical Correlations and Changes Following Therapy. *Medicine* **2003**, *82*, 82–86. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

32. Ishii, W.; Matsuda, M.; Shimojima, Y.; Itoh, S.; Sumida, T.; Ikeda, S. Flow Cytometric Analysis of Lymphocyte Subpopulations and TH1/TH2 Balance in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis. *Intern. Med.* **2008**, *47*, 1593–1599. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. O’Gorman, M.R.G.; Bianchi, L.; Zaas, D.; Corrochano, V.; Pachman, L.M. Decreased Levels of CD54 (ICAM-1)-Positive Lymphocytes in the Peripheral Blood in Untreated Patients with Active Juvenile Dermatomyositis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2000**, *7*, 693–697. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Glaría, E.; Valledor, A.F. Roles of CD38 in the Immune Response to Infection. *Cells* **2020**, *9*, 228. [[CrossRef](#)]
35. Piper, C.J.M.; Wilkinson, M.G.L.; Deakin, C.T.; Otto, G.W.; Dowle, S.; Duurland, C.L.; Adams, S.; Marasco, E.; Rosser, E.C.; Radziszewska, A.; et al. CD19+CD24hiCD38hi B Cells Are Expanded in Juvenile Dermatomyositis and Exhibit a Pro-Inflammatory Phenotype After Activation Through Toll-Like Receptor 7 and Interferon- α . *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 1372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Lighaam, L.C.; Vermeulen, E.; den Bleker, T.; Meijlink, K.J.; Aalberse, R.C.; Barnes, E.; Culver, E.L.; van Ham, S.M.; Rispiens, T. Phenotypic Differences between IgG4+ and IgG1+ B Cells Point to Distinct Regulation of the IgG4 Response. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *133*, 267–270.e6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Kuroki, A.K.I.; Iyoda, M.; Shibata, T.; Sugisaki, T. Th2 Cytokines Increase and Stimulate B Cells to Produce IgG4 in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Kidney Int.* **2005**, *68*, 302–310. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Aalberse, R.C.; Stapel, S.O.; Schuurman, J.; Rispiens, T. Immunoglobulin G4: An Odd Antibody. *Clin. Exp. Allergy* **2009**, *39*, 469–477. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Lang, D.; Zwerina, J.; Pieringer, H. IgG4-Related Disease: Current Challenges and Future Prospects. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2016**, *12*, 189–199. [[CrossRef](#)]
40. Arahata, K.; Engel, A.G. Monoclonal Antibody Analysis of Mononuclear Cells in Myopathies. IV: Cell-Mediated Cytotoxicity and Muscle Fiber Necrosis. *Ann. Neurol.* **1988**, *23*, 168–173. [[CrossRef](#)]
41. Fyhr, I.M.; Moslemi, A.R.; Mosavi, A.A.; Lindberg, C.; Tarkowski, A.; Oldfors, A. Oligoclonal Expansion of Muscle Infiltrating T Cells in Inclusion Body Myositis. *J. Neuroimmunol.* **1997**, *79*, 185–189. [[CrossRef](#)]
42. Müntzing, K.; Lindberg, C.; Moslemi, A.-R.; Oldfors, A. Inclusion Body Myositis: Clonal Expansions of Muscle-Infiltrating T Cells Persist Over Time. *Scand. J. Immunol.* **2003**, *58*, 195–200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Greenberg, S.A.; Pinkus, J.L.; Amato, A.A.; Kristensen, T.; Dorfman, D.M. Association of Inclusion Body Myositis with T Cell Large Granular Lymphocytic Leukaemia. *Brain* **2016**, *139*, 1348–1360. [[CrossRef](#)]
44. Greenberg, S.A.; Pinkus, J.L.; Kong, S.W.; Baecher-Allan, C.; Amato, A.A.; Dorfman, D.M. Highly Differentiated Cytotoxic T Cells in Inclusion Body Myositis. *Brain* **2019**, *142*, 2590–2604. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Pandya, J.M.; Fasth, A.E.R.; Zong, M.; Arnardottir, S.; Dani, L.; Lindroos, E.; Malmström, V.; Lundberg, I.E. Expanded T Cell Receptor V β -Restricted T Cells from Patients with Sporadic Inclusion Body Myositis Are Proinflammatory and Cytotoxic CD28null T Cells. *Arthritis Rheum.* **2010**, *62*, 3457–3466. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Goyal, N.A.; Coulis, G.; Duarte, J.; Farahat, P.K.; Mannaa, A.H.; Cauchii, J.; Irani, T.; Araujo, N.; Wang, L.; Wencel, M.; et al. Immunophenotyping of Inclusion Body Myositis Blood T and NK Cells. *Neurology* **2022**, *98*, e1374–e1383. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Sakuishi, K.; Apetoh, L.; Sullivan, J.M.; Blazar, B.R.; Kuchroo, V.K.; Anderson, A.C. Targeting Tim-3 and PD-1 Pathways to Reverse T Cell Exhaustion and Restore Anti-Tumor Immunity. *J. Exp. Med.* **2010**, *207*, 2187–2194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Tian, X.; Zhang, A.; Qiu, C.; Wang, W.; Yang, Y.; Qiu, C.; Liu, A.; Zhu, L.; Yuan, S.; Hu, H.; et al. The Upregulation of LAG-3 on T Cells Defines a Subpopulation with Functional Exhaustion and Correlates with Disease Progression in HIV-Infected Subjects. *J. Immunol.* **2015**, *194*, 3873–3882. [[CrossRef](#)]
49. Wherry, E.J.; Ha, S.-J.; Kaech, S.M.; Haining, W.N.; Sarkar, S.; Kalia, V.; Subramaniam, S.; Blattman, J.N.; Barber, D.L.; Ahmed, R. Molecular Signature of CD8+ T Cell Exhaustion during Chronic Viral Infection. *Immunity* **2007**, *27*, 670–684. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Constantin, G.; Majeed, M.; Giagulli, C.; Piccio, L.; Kim, J.Y.; Butcher, E.C.; Laudanna, C. Chemokines Trigger Immediate B2 Integrin Affinity and Mobility Changes: Differential Regulation and Roles in Lymphocyte Arrest under Flow. *Immunity* **2000**, *13*, 759–769. [[CrossRef](#)]
51. Wee, H.; Oh, H.-M.; Jo, J.-H.; Jun, C.-D. ICAM-1/LFA-1 Interaction Contributes to the Induction of Endothelial Cell-Cell Separation: Implication for Enhanced Leukocyte Diapedesis. *Exp. Mol. Med.* **2009**, *41*, 341–348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Saperstein, D.; Levine, T. Interim Analysis of a Pilot Trial of Natalizumab in Inclusion Body Myositis (P3.161). *Neurology* **2016**, *86*.
53. Benveniste, O.; Hogrel, J.-Y.; Belin, L.; Anoussamy, M.; Bachasson, D.; Rigolet, A.; Laforet, P.; Dzangué-Tchoupou, G.; Salem, J.-E.; Nguyen, L.S.; et al. Sirolimus for Treatment of Patients with Inclusion Body Myositis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept, Phase 2b Trial. *Lancet Rheumatol.* **2021**, *3*, e40–e48. [[CrossRef](#)]
54. Pawlitzki, M.; Nelke, C.; Kersen, M.; Meuth, S.G.; Ruck, T. Sirolimus Leads to Rapid and Sustained Clinical Improvement of Motor Deficits in a Patient with Inclusion Body Myositis. *Eur. J. Neurol.* **2022**, *29*, 1284–1287. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Wang, C.; Qin, L.; Manes, T.D.; Kirkiles-Smith, N.C.; Tellides, G.; Pober, J.S. Rapamycin Antagonizes TNF Induction of VCAM-1 on Endothelial Cells by Inhibiting MTORC2. *J. Exp. Med.* **2014**, *211*, 395–404. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]