

Leitfaden zur neuropathologischen Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen

Mitochondriale Myopathien

Nachschlagewerke:

Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myology. 3rd vol. McGraw-Hill, New York 2004.

Spuler S, v. Moers A. Muskelkrankheiten. Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Schattauer, Stuttgart 2004.

Zierz S, Jerusalem F. Muskelerkrankungen. 3. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme, Stuttgart 2003.

Carpenter S, Karpati G. Pathology of Skeletal Muscle. 2nd Ed. Oxford University Press 2001

Karpati G (Ed.) Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. ISN Neuropath Press, Basel 2002

Mitochondriale Myopathien

Unter mitochondrialen Myopathien versteht man Erkrankungen, die durch **Störungen der Atmungskette** bedingt sind. Die Proteine der Atmungskette werden teils durch das **nukleäre**, teils durch das **mitochondriale Genom** kodiert. Der Erbgang ist bei Mutation im mitochondrialen Genom maternal, da Mitochondrien nur über die Eizelle weitergegeben werden. Im Falle einer mitochondrialen Erkrankung befinden sich im Organismus sowohl mutierte als auch Wildtyp-Mitochondrien. Dieser Zustand wird **Heteroplasmie** genannt. Aufgrund des **Schwelleneffekts** entsteht eine Mitochondriopathie dort, wo die mutierten Mitochondrien überwiegen. Jedoch hat sich in letzter Zeit gezeigt, dass Mutationen des mitochondrialen Genoms auch zu **Homoplasmie** führen können.

Die **definitive Diagnose** einer mitochondrialen Myopathie sollte aufgrund zumindest zweier Untersuchungsmethoden gestellt werden (klinischer, histologischer bzw. en-

zymhistochemischer, elektronenmikroskopischer, biochemischer, molekulargenetischer Befund).

Histologie und Enzymhistochemie:

Eine Muskelbiopsie zeigt **ragged red fibers** als Zeichen der Vermehrung von Mitochondrien, und **COX-negative Fasern**, denen das Enzym Cytochrom c-Oxidase fehlt.

Generelle Bemerkungen:

- Ragged red fibers kommen nicht bei allen mitochondrialen Myopathien vor (z. B. nicht in Defekten von Atmungskettenkomplex I oder bei Homoplasmie).
- Die Anzahl von ragged red fibers in einer Biopsie ist altersabhängig. Keine RRF <3 Jahre. 1-2% RRF sind in einer Biopsie verdächtig auf eine mitochondriale Myopathie.
- Ragged red fibers kommen oft unspezifisch bei primär nicht mitochondrialen Krankheiten vor, u.a. bei Myositiden, Einschlusskörpermyopathien, myofibrilläre Myopathien, fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, Myopathie aufgrund antiretroviraler Therapie. Sie zeigen aber jedenfalls eine Beteiligung der Mitochondrien im Krankheitsprozeß an.
- Die Anzahl COX-negativer Fasern ist altersabhängig. Verd. a. mitochondriale Myopathie besteht bei >2% COX-negative Fasern (<50 Jahre) und >5% COX-negative Fasern (>50 Jahre)¹.

Bei den meisten mitochondrialen Myopathien gilt: **RRF sind COX-negativ.**

Ausnahme MELAS: Kombination aus COX-positiven ragged red fibers ist typisch.

EM:

Elektronenmikroskopisch finden sich **parakristalline Einschlüsse** als Ausdruck der Präzipitation der mitochondrialen Kreatinkinase. **Konzentrische Cristae** zeigen ebenfalls eine vitale Störung der Mitochondrien an.

Biochemie:

Die biochemische Untersuchung der Atmungskettenkomplexe deckt Defekte von Enzymen sowohl des nukleären als auch des mitochondrialen Genoms auf. Allerdings schließt ein normaler biochemischer Befund eine Mutation im mitochondrialen Genom nicht unbedingt aus. Dies kann z. B. daran liegen, dass die Wirkung einer Mutation durch Proliferation von Wildtyp-Mitochondrien kompensiert wird.

An kultivierten Fibroblasten ist darüber hinaus die funktionelle Untersuchung der ATP-Syntheserate möglich.

Molekulargenetik:

Die genetische Untersuchung des mitochondrialen Genoms weist Deletionen und Duplikationen oder Punktmutationen nach.

Wichtige Erkrankungen, die durch **Mutationen mitochondrialer Gene** verursacht werden, sind die mitochondrialen Enzephalomyopathien **MELAS** (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), **MERRF** (myoclonic epilepsy and ragged red fibers) und die chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (**CPEO**).

Die wichtigste Erkrankung, die durch **Mutationen nukleärer Gene** verursacht wird, ist das **Leigh-Syndrom**. Dies ist eine mitochondriale Enzephalopathie des Kindesalters, deren Klinik vor allem durch die Gehirnbeteiligung bestimmt wird.

¹Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. Neurology 59:1406-1411, 2002