

Kongenitale und andere Myopathien

Aus dem Spektrum neuromuskulärer Krankheitsgruppen und Krankheitsentitäten werden in diesem Artikel die kongenitalen Myopathien, die Proteinaggregatmyopathien, die distalen Myopathien und toxische Myopathien abgehandelt.

Kongenitale Myopathien sind durch strukturelle Läsionen gekennzeichnet, die weitestgehend durch morphologische Kriterien definiert und durch morphologische Untersuchungen zu diagnostizieren sind, d. h. am biopsierten Muskelgewebe. Gleichzeitig mit der Einführung von Elektronenmikroskopie und Enzymhistochemie in die diagnostische Myopathologie hat sich die Gruppe der kongenitalen Myopathien aus dem Gesamtspektrum neuromuskulärer Krankheiten herausgeschält.

Einige schon länger bekannte kongenitale Myopathien wie die „Reducing-body-Myopathie“ oder die „Hyaline-body-Myopathie“ sind durch Aggregation von Proteinen in Muskelfasern gekennzeichnet. Sie und andere bereicherten mit der Immunhistochemie das diagnostische myopathologische Spektrum. Diese Myopathien bilden inzwischen die separate Gruppe der *Proteinaggregatmyopathien* (PAM).

Distale Myopathien werden nicht nach strukturellen Kriterien zusammengefasst, sondern nach dem klinischen Phänomen der distalen Muskelschwäche und distalen Muskelatrophie der Extremitäten.

Während die hier aufgeführten Myopathien nicht nur häufig familiär vorkommen, sondern auch durch Mutationen in verschiedenen Genen charakterisiert sind,

stellen *toxische Myopathien* ausschließlich erworbene neuromuskuläre Entitäten dar. Morphologische Befunde sind hierbei nicht selten wegweisend, besonders bei einigen Arzneimittelintoxikationen. Mit unterschiedlicher Häufigkeit und Signifikanz werden alle 4 diagnostischen Grundverfahren in der Myopathologie – Histologie, Enzymhistochemie, Elektronenmikroskopie und Immunhistochemie – diagnostisch erfolgreich eingesetzt.

Kongenitale Myopathien

Kongenitale Myopathien [4, 11] sind eine eigene Gruppe neuromuskulärer Krankheiten mit Beginn im Kindesalter und meist langsamem Verlauf. Im biopsierten Muskel zeigen sich charakteristische strukturelle Läsionen innerhalb der Muskelfasern, die sich teils durch Strukturdefekte, teils durch abnorme Einschlüsse, teils durch Kernanomalien auszeichnen. Mit Einführung der Enzymhistochemie und Elektronenmikroskopie in die Muskelpathologie wurden diese im Gesamtspektrum neuromuskulärer Krankheiten eher gering vertretenen kongenitalen Myopathien eigene Krankheitsentitäten. Gemeinsam ist vielen kongenitalen Myopathien das myopathologische Grundmuster der Fasertypendisproportion, d. h. einer numerischen Prädominanz und selektiven Hypotrophie von Typ-1-Fasern gegenüber der Norm. Hierzu kommen krankheitsspezifische strukturelle Phänomene.

Zu den häufigeren, länger bekannten und damit „klassischen“ kongenitalen Myopathien gehören die Nemalin-Myopathie, die „central core disease“ und die zentronukleäre Myopathie.

Nemalin-Myopathien

Von den Nemalin-Myopathien sind bis heute 7 verschiedene Genorte mit teils autosomal-dominantem, teils autosomal-rezessivem Erbgang bekannt [11]. Myopathologisch gemeinsam sind diesen Nemalin-Myopathien sarkoplasmatische Nemalin-Körperchen oder Stäbchen („rods“), die in unterschiedlicher Dichte und Häufigkeit in den Muskelfasern meist kleineren Durchmessers auftreten (■ **Abb. 1 a**). Immunhistochemisch lassen sie sich vor allem mit dem Antikörper gegen Alpha-Aktinin 2, dem Markerprotein der Z-Streifen, nachweisen, von denen sich die Nemalin-Körperchen ableiten. Gelegentlich gibt es auch intranukleäre Stäbchen [8] mit oder ohne gleichzeitige sarkoplasmatische Nemalin-Körperchen (■ **Abb. 1 b**), die nicht nur bei genetisch bedingten Formen, sondern auch bei der sporadischen adulten Nemalin-Myopathie beobachtet worden sind. Die durch Mutationen in den „Nemalin-Genen“ mutierten Proteine sind Sarkomeren- und Z-Streifen-assoziiert, während Mutationen in Genen, die für Alpha-Aktinine kodieren, bisher als Ursache der Nemalin-Myopathien nicht bekannt geworden sind.

„Core-Krankheiten“

Die häufige und am längsten bekannte kongenitale Myopathie ist die „central core disease“, die meist autosomal-dominant, gelegentlich autosomal-rezessiv vererbt wird und durch Mutationen im Ryanodin-Rezeptorgen *RYR1* gekennzeichnet ist. Sie hat oft einen extrem milden Verlauf, so dass sie nicht selten erst im Er-

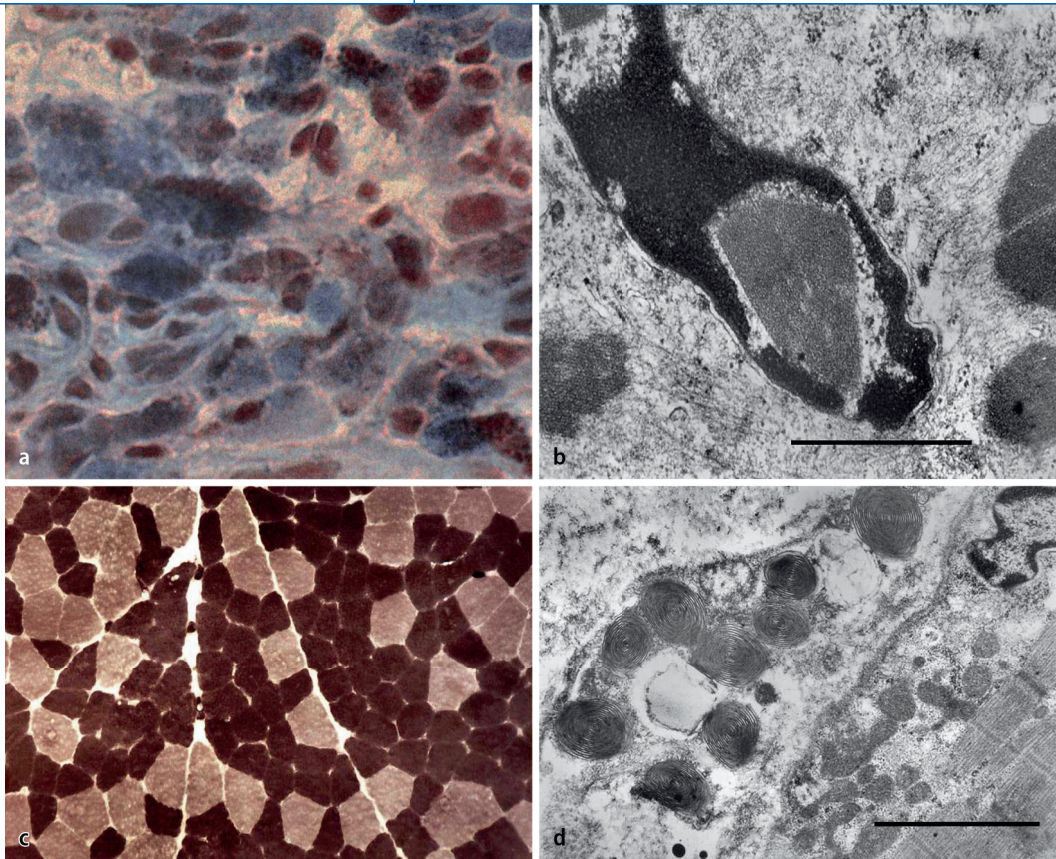


Abb. 1 ◀ Kongenitale Myopathien. **a** Nemalin-Myopathie mit Aggregaten rötlicher Stäbchen in zahlreichen Muskelfasern (Gomori-Trichrom-Färbung modifiziert nach Engel-Cunningham). **b** Myopathie mit sarcoplasmatischen Nemalin-Körperchen und einem intranukleären Stäbchen. **c** Fasertypendisproportion gekennzeichnet durch Prädominanz von zahlreichen, kleinen (*dunklen*) Muskelfasern vom Typ 1 und disseminierten, weniger zahlreichen, größeren (*hellen*) Muskelfasern vom Typ 2 (enzymhistochemische Darstellung der Adenosintriphosphatase nach saurer Präinkubation). **d** Myopathie mit zylindrischen Spiralen (EM-Balken: 1 µm)

wachsenalter durch den Nachweis von umschriebenen, zentral in Muskelfasern gelegenen Substratdefekten in oxidativen Enzympräparationen festgestellt wird.

In der elektronenmikroskopischen Analyse werden strukturierte und unstrukturierte „cores“ unterschieden: Strukturierte „cores“ sind durch Registerverschiebung der zentralen Sarkomeren gegenüber den lateralen benachbarten Myofibrillen charakterisiert, während unstrukturierte „cores“ eine Zerstörung der regelhaften Sarkomerenstruktur durch den Zerfall der Z-Streifen und Ablagerung von z. T. elektronendichten Proteinen im „Core-Bereich“ zeigen.

Die besondere Notwendigkeit, eine „central core disease“, sei es morphologisch, sei es genetisch durch Mutation im *RYR1*-Gen, zu erkennen, beruht in ihrer Allelität zu einer der genetischen Formen der Neigung zur malignen Hyperthermie. Diese Erkrankung wird durch bestimmte Narkosemittel induziert und ist ohne rechtzeitige Therapie mit Dantrolen häufig akut lebensbedrohlich.

Nicht selten ist die „central core disease“ morphologisch nur durch eine Uniformität des Fasertypenverhaltens,

d. h. durch ausschließlich Typ-1-Fasern ohne „central cores“ gekennzeichnet. Allel durch Mutationen im *RYR1*-Gen ist die „central core disease“ auch mit der „multi-minicore disease“. Die „minicores“ sind strukturell gleichartige, aber kleinere, multiple Substratdefekte der Muskelfaser in den oxidativen Enzympräparationen mit umschriebenem Zerfall der Sarkomeren. Sie sind jedoch wesentlich schwieriger, meist nicht ohne Elektronenmikroskop, zuverlässig zu diagnostizieren. Die „multi-minicore disease“ als eine autosomal-rezessive Krankheit liegt dann außerhalb des Maligne-Hyperthermie-Syndroms, wenn alternative Mutationen im Selenoprotein-1-Gen, *SEPN1*, vorliegen.

Zentronukleäre Myopathien

Die zentronukleären Myopathien sind multigenetischen Ursprungs. Neben einer X-chromosomalen, häufig bereits im frühen Kindesalter zum Tode führenden, malignen Form (auch als myotubuläre Myopathie bezeichnet), existieren die autosomal-dominante Form mit Mutationen im Dynamin-2-Gen, *DNM2*, und eine autosomal-rezessive Form mit Muta-

tionen im Amphiphysin-Gen, *BIN1*. Gemeinsam ist diesen genetisch verschiedenen zentronukleären Myopathien eine zentrale Lokalisation großer Kerne, umgeben von einem sarkomerfreien Hof.

Neben einer morphologischen Ähnlichkeit mit unreifen Muskelzellen, Myotuben, findet sich auch eine Persistenz von unreifen Proteinen in Muskelfasern bei der myotubulären Myopathie. Eine eigenartige radiale Anordnung der Mitochondrien zwischen Kern und Sarkolemm der quergetroffenen Muskelfasern weist die autosomal-dominante *DNM2*-Form auf. Gelegentlich finden sich in Muskelgewebeproben bei der zentronukleären Myopathie „minicores“, und selten einmal sind auch Mutationen im *RYR1*-Gen beschrieben worden.

Das ausschließliche Muster der Fasertypendisproportion (■ **Abb. 1 c**) in biopsiertem Muskelgewebe ohne Strukturanomalien hat zur Abgrenzung eines eigenen Krankheitsbildes, der kongenitalen Fasertypendisproportion, geführt. Deren verschiedene Genorte gleichen denen, die bei den strukturierten kongenitalen Myopathien identifiziert wurden. Da diese neben dem Grundmuster der Fasertypen-

disproportion auch eigenständige Struktur-anomalien wie Nemalin-Körperchen, „cores“ oder zentrale Kerne aufweisen, ist das histologische Bild einer kongenitalen Fasertypendisproportion möglicherweise nur Ausdruck einer kurzen Krankheitsdauer oder einer Biopsieentnahme aus einem Muskel, der noch nicht die typischen Krankheitszeichen aufweist.

Ein fest umrissener Katalog aller kongenitalen Myopathien liegt noch nicht einheitlich vor. Es gibt noch weitere seltenere kongenitale Myopathien, die durch andere Strukturläsionen gekennzeichnet und dadurch nosologisch akzeptiert sind. Die für die „Reducing-body-Myopathie“ typischen Ablagerungen fallen besonders bei der enzymhistochemischen Verwendung der Menadion-vermittelten Alphasglyzerophosphat-Dehydrogenase ohne das Substrat Alphasglyzerophosphat auf. Durch Laser-vermittelte Mikrodissektion dieser „reducing bodies“ und deren anschließende Proteinanalyse ist es gelungen, hierfür Mutationen im *FHL1*-Gen zu sichern [12]. Eine charakteristische Ultrastruktur der „reducing bodies“ unterscheidet sie von den nicht selten gleichzeitig vorkommenden zytoplasmatischen Körperchen.

Weitere definierte kongenitale Myopathien, deren genetischer Ursprung allerdings noch weitgehend unklar ist, sind Muskelerkrankungen, die durch tubuläre Aggregate, „fingerprint bodies“, „zebra bodies“, zylindrische Spiralen (■ **Abb. 1 d**) oder Kristallineinschlüsse gekennzeichnet sind. Die sarkotubuläre Myopathie hat sich jüngst als allel zu der Gliedergürtelmuskeldystrophie LGMD2H durch gemeinsame Mutationen im *TRIM32*-Gen erwiesen [13].

Proteinaggregatmyopathien

Krankheitsspezifisch strukturierte Einschlusskörperchen sind für verschiedenartige kongenitale Myopathien charakteristisch. Sie stellen Kondensate oder Aggregate verschiedener Proteine dar, wie jüngst an der Proteinanalyse der „reducing bodies“ dokumentiert [12]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass bereits in der prä-molekularen Ära, als Bedeutung und Begriff der Proteinaggregation in Myopathien unbekannt waren, kongenitale Myo-

pathien mit spezifischen Einschlusskörperchen beschrieben wurden, die später in einer Untergruppe der kongenitalen Myopathien, den PAM, übernommen wurden:

- die „reducing bodies“ der „Reducing-body-Myopathie“;
- die „spheroid bodies“ der „Spheroid-body-Myopathie“, die sich vor kurzem als eine Myotilinopathie herausstellte [2],
- eine Myopathie mit zytoplasmatischen Körperchen [9], deren zytoplasmatische Körperchen heute vielfach bei Desmin-assoziierten PAM beobachtet werden, und
- die granulofilamentäre Myopathie [1].

Die bei diesen und anderen, auch als myofibrilläre Myopathien [15] bezeichneten PAM, immunhistochemisch nachgewiesenen Proteine finden sich extralysosomal in Muskelfasern aggregiert und angereichert. Diese extralysosomale Ablagerung weist auf eine katabole Störung im Abbau dieser sarkoplasmatischen Proteine hin. Eine Vielzahl von Proteinen wurde in diesen Aggregaten beschrieben. Neben Desmin, Alpha-B-Crystallin und anderen Sarkomerenproteinen finden sich dort u. a. auch Prionproteine und Beta/A4-Amyloid-Vorläuferproteine [3].

Die genetisch bedingten Formen sind – merkwürdigerweise bei oft spätem Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter – jedoch nur auf Mutationen in solchen Genen zurückzuführen, die Sarkomer- und Z-Streifen-orientierte Proteine kodieren (■ **Tab. 1**). PAM zeigen meist eine autosomal-dominante Vererbung, wobei Desminopathien (■ **Abb. 2 a**) und Alpha-B-Crystallinopathien oft mit einer Kardiomyopathie vergesellschaftet sind. Elektronenmikroskopisch findet sich bei den beiden letztgenannten Formen vorwiegend granulofilamentäres Material (■ **Abb. 2 b**), dessen Filamentkomponente Desmin und andere Proteine enthält [6]. Daneben und in weiteren PAM sind Sarkomeren weitestgehend durch ungleich große Regionen von filamentärem Material ersetzt, das sich nicht selten zu Einschlusskörperchen verdichtet, den zytoplasmatischen und Spheroid-Körperchen. Lichtmikroskopisch finden sich Verdichtungen des Sarkoplasmas in

Pathologie 2009 · 30:365–369
DOI 10.1007/s00292-009-1169-5
© Springer Medizin Verlag 2009

H.H. Goebel · H.D. Müller · R. Schröder
Kongenitale und andere Myopathien

Zusammenfassung

Die hier vorgestellten, genetisch bedingten Myopathien bedürfen zu ihrer diagnostischen Erkennung vielfach aller modernen myopathologischen Verfahren einschließlich Histologie, Enzymhistochemie, Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie. Die so diagnostisch erhobenen myopathologischen Befunde der kongenitalen Myopathien und der sich daraus entwickelnden Proteinaggregatmyopathien (PAM) weisen den weiteren Weg zur erfolgreichen Mutationsanalyse. Diese ist wegen der nicht seltenen genetischen Heterogenität notwendig, um eine entsprechende Entität zuverlässig für den individuellen Patienten und für seine Familie zu belegen. Distale und toxische Myopathien, erstere genetisch bedingt, letztere spontan entstanden, erbringen hingegen eher unspezifische morphologische Befunde in der Diagnostik und sind daher nur in Kenntnis nicht-morphologischer Daten kaum zuverlässig zu interpretieren.

Schlüsselwörter

Kongenitale Myopathien · Proteinaggregatmyopathien · Distale Myopathien · Toxische Myopathien · Histologie · Immunhistochemie

Congenital and other myopathies

Abstract

The myopathies presented here fall into two groups: Congenital myopathies and protein aggregate myopathies. These genetic conditions often require all modern diagnostic investigations, including histology, enzyme histochemistry, immunohistochemistry and electron microscopy to pave the way to an adequate individual molecular analysis and diagnosis. This is necessary to provide the patient and his or her family information about disease-characteristics or even disease-specific features. Distal myopathies, although caused by mutations in different genes, and toxic myopathies as acquired neuromuscular conditions largely provide non-specific morphological features a correct nosological interpretation of which only succeeds with additional non-morphological data.

Keywords

Congenital myopathies · Protein aggregate myopathies · Distal myopathies · Toxic myopathies · Histology · Immunohistochemistry

Tab. 1 Proteine und ihre mutierten Gene bei Proteinaggregatmyopathien oder myofibrillären Myopathien

Protein	Gen
Desmin	<i>DES</i>
Alpha-B-Crystallin	<i>CRYAB</i>
Filamin-C	<i>FLNC</i>
„Z-band alternatively spliced PDZ motif LIM domain binding 3“	<i>ZASP/LDB3</i>
Myotilin	<i>MYOT/TTID</i>
„Valosin-containing protein“	<i>VCP</i>
„Bcl 2-associated athanogene 3“	<i>BAG3</i>
„Four-and-a-half LIM domain 1“	<i>FHL1</i>
Selenoprotein N1	<i>SEPN1</i>
Sarkomerisches/Alpha-Aktin	<i>ACTA1</i>
Myosin-schwere Kette Beta	<i>MYH7</i>

den Muskelfasern, die vielfach durch fokale enzymhistochemische Defekte weiter gekennzeichnet sind [14]. Die Muskelbiopsie ist daher ein essenzielles Verfahren zum Nachweis einzelner PAM.

Da bei einer anderen kleineren Gruppe von PAM, mit Beginn im frühen Kindesalter, die Vielfalt multipler Proteine in Aggregaten gegenüber einem einzigen mutationsbezogenen Protein zurücksteht, handelt es sich hierbei möglicherweise um anabole Störungen in Synthese, Entwicklung und Reifung von Sarkomerenstrukturen. Bei der Aktin-Filamentaggregations-Myopathie, einer seltenen Form der Nemalin-Myopathie, meist durch *De-novo*-Mutationen im *ACTA1*-Gen bedingt, finden sich größere Aggregate von Aktin-Filamenten [5]. Diese Aggregate von dicht gepackten Aktin-Filamenten ohne weitere Sarkomerenkomponenten oder Organellen der Muskelfaser befinden sich subsarkolemmal, z. T. recht große Bereiche der Muskelfaser einnehmend. Immunhistochemische und immunelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen aggregiertes sarkomerisches Aktin. Bei bestimmten Mutationen im *ACTA1*-Gen finden sich neben Aktin-Filamentaggregaten nicht selten sarkoplasmatische Stäbchen sowie intranukleäre Stäbchen, kombiniert oder separat.

Hyaline Körperchen waren als morphologisches Merkmal der Hyalinkörperchenmyopathie schon in der prä-molekularen Periode beschrieben worden. Sie haben sich nun als Aggregate des Myosins erwiesen, dessen Aggregation auf Mutati-

onen im *MYH7*-Gen zurückgeht [7]. Während bei der Aktin-Filamentaggregations-Myopathie enzymhistochemisch oxidative Enzym- und Adenosintriphosphatase-Aktivitäten in den Aktin-Filamentaggregaten fehlen, zeigen Hyalinkörperchen fehlende enzymhistochemische Aktivität oxidativer Enzyme, aber Aktivität der sauren Adenosintriphosphatase. Diese Körperchen sind von „caps“ der „Cap-Myopathie“ einerseits anhand ultrastruktureller Kriterien zu unterscheiden. Andererseits reagieren bei „caps“ oxidative Enzyme histochemisch sehr stark, während die Adenosintriphosphatase wegen Mangels von dicken oder Myosin-Filamenten in den „caps“, die nur aus Fragmenten der I-Bande und der Z-Streifen bestehen, nicht aktiv ist.

Distale Myopathien

Mehrere distale Myopathien, die definitionsgemäß genetischer Herkunft sind, sind allel zu anderen neuromuskulären Krankheiten.

Die distale Myopathie „Miyoshi“ ist wie die allele Gliedergürtelmuskeldystrophie IIB durch einen genetisch bedingten Dysferlin-Defekt gekennzeichnet. Dieser lässt sich immunhistochemisch auch durch Fehlen des sarkolemmal zugeordneten Dysferlins myopathologisch dokumentieren.

Die distale Myopathie „Markesbery-Griggs“ hat sich jüngst als eine ZASPopathie herausgestellt, also als eine Proteinaggregationsmyopathie mit genetischem Defekt im ZASP-Protein. Dieses Protein ist innerhalb der Muskelfasern aggregiert immunhistochemisch nachzuweisen.

Die distale Myopathie „Laing“ beruht auf Mutationen im *MYH7*-Gen.

Die distale Myopathie „Nonaka“ geht, wie die allele hereditäre Einschlusskörperchenmyopathie, auf Mutationen im *GNE*-Gen zurück und ist, wie andere distale Myopathien auch, durch autophagische (geränderte oder „rimmed“) Vakuolen gekennzeichnet.

Toxische Myopathien

Diese Gruppe von Myopathien umfasst einerseits Mangelmyopathien, vor allem bei Vitamin-E-Mangel, welcher in der

Muskelfaser durch vermehrte Bildung von autofluoreszierenden Lipopigmenten gekennzeichnet ist, andererseits medikamentös bedingte Läsionen der Muskulatur, die auch bei andersartigen nichttoxischen myopathologischen Prozessen gesehen werden.

Muskelfasernekrosen und regenerierende Muskelfasern, also eine nekrotisierende Myopathie, klinisch im Exzess mit einer Rhabdomyolyse einhergehend, finden sich nicht selten bei Therapie mit Statinen. Dagegen ist die Steroidmyopathie durch eine Atrophie der Typ-2-Muskelfasern gekennzeichnet.

Anderer Medikamente bewirken spezifische Veränderungen wie Chloroquin/Resorchin mit der Bildung intralysosomaler kurvilinearere Profile oder Amiodaron mit intralysosomalen kompakten elektronendichten Einschlüssen. Diese Agenzien aktivieren das lysosomale Kompartiment und induzieren damit eine vermehrte histochemische Aktivität der sauren Phosphatase als Markerenzym der Lysosomen in der Muskelfaser.

Zidovudin aus der Behandlung von Aids greift in den mitochondrialen Stoffwechsel ein, so dass „ragged red fibres“, wie man sie bei mitochondrialen Myopathien myopathologisch nachweisen kann, entstehen. Eine Vakuolisierung des sarkotubulären Apparates, vor allem der terminalen Säckchen im Bereich der Triaden, wird durch Laxanzien, Diuretika oder den exzessiven Genuss von Lakritz hervorgerufen. Eine entsprechende Vakuolisierung findet sich auch bei der hypokaliämischen periodischen Paralyse. Emetin bewirkt die Proteinaggregation von Desmin [10].

Die alkoholische Myopathie kann durch nekrotisierende und regenerierende Muskelfasern gekennzeichnet sein, gelegentlich auch durch die Bildung tubulärer Aggregate. Diese leiten sich vom sarkotubulären Apparat ab und sind durch Positivität in der NADH-Präparation, aber Negativität in den SDH- und den COX-Präparaten wie auch durch ihre sehr charakteristische Ultrastruktur gekennzeichnet.

Bei den toxischen Myopathien finden sich daher myopathologisch oft Befunde, die, bei Unkenntnis der individuellen Medikamente, bestimmten anderen neuromuskulären Krankheiten fälschlicherweise zugeordnet werden.

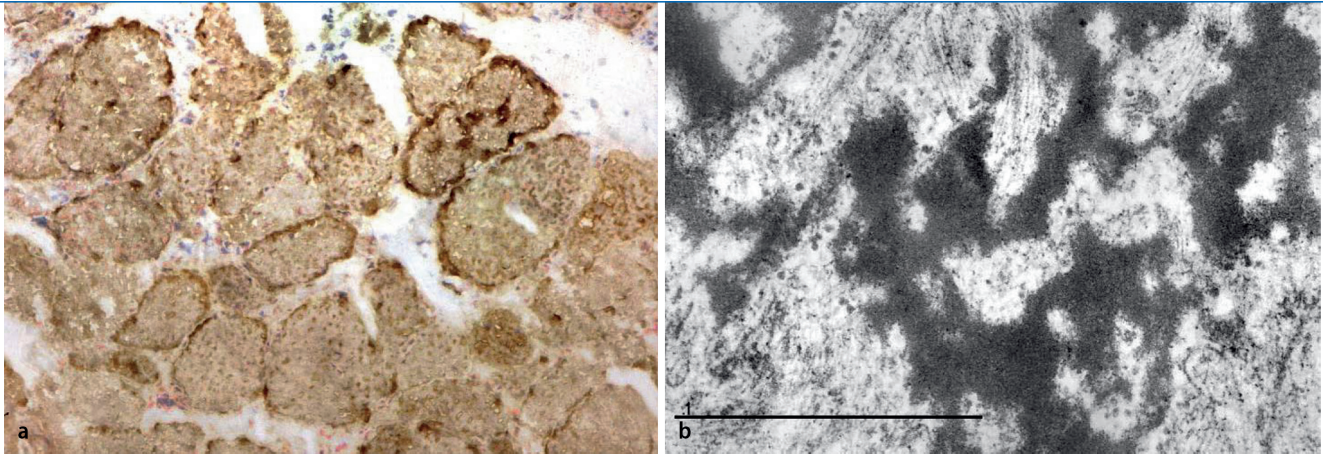


Abb. 2 ▲ Proteinaggregationsmyopathie. **a** Ablagerung von Proteinen subsarkolemmal und intrazellulär in zahlreichen Muskelfasern (immunhistochemische Darstellung von Alpha-B-Crystallin bei mutationsbedingter Desminopathie). **b** Elektronenmikroskopisch granulofilamentäres Material bei mutationsbedingter Desminopathie (EM-Balken: 1 µm)

Schlussfolgerung

Die hier abgehandelten Myopathien sind durch Strukturanomalien gekennzeichnet, die sich teils ergänzend, teils einzeln durch histologische, enzymhistochemische, immunhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchung des biopsierten Muskels erkennen lassen. Hierbei handelt es sich um entweder genetische oder sporadisch entstandene Myopathien. Während morphologische Untersuchungen vielfach zur Klassifikation dieser Myopathien beigetragen haben, werden mit Einführung molekularer Techniken zunehmend kongenitale und PAM als genetisch bedingt erkannt, selbst wenn sie nur isoliert auf *De-novo*-Mutationen beruhen. Der immunhistochemische Nachweis von Proteinen hat hier vielfach zu der anschließenden Identifizierung von Genen und Mutationen geführt. Die kontinuierliche Ausweitung des Antikörperspektrums lässt daher weitere diagnostische Parameter sowie zunehmende pathogenetische Aufklärung dieser Myopathien erwarten.

Fazit für die Praxis

Die vorgestellten Gruppen von Myopathien fallen in 2 Kategorien:

- einerseits die distalen Myopathien und toxischen Myopathien, die unspezifische, wenn auch charakteristische morphologische Befunde zeigen und deren Interpretation ohne zusätzliche nichtmorphologische Angaben kaum möglich ist,

- andererseits kongenitale und Proteinaggregatmyopathien, welche durch krankheitsspezifische morphologische Befunde gekennzeichnet sind. Zur vollständigeren und damit diagnostischen Charakterisierung dieser Befunde sind neben histologischen und enzymhistochemischen vor allem elektronenmikroskopische und immunhistochemische Verfahren unabdingbar.

Da es sich bei der letztgenannten Kategorie von Myopathien weitestgehend um genetisch bedingte Entitäten handelt, weisen morphologische Untersuchungen und Diagnosen in vielen Einzelfällen den Weg zu einer erfolgreichen molekularen Charakterisierung des individuellen Krankheitsbildes.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.H. Goebel

Abteilung für Neuropathologie, Universitätsmedizin – Johannes-Gutenberg-Universität
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
goebel@neuropatho.klinik.uni-mainz.de

Danksagung. Wir danken Frau Astrid Wöber für redaktionelle Unterstützung und Herrn Walther Wagner für fotografische Hilfe.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Fardeau M, Godet-Guillain J, Tomé FSM et al (1978) Une nouvelle affection musculaire familiale, définie par l'accumulation intra-sarco-plasmique d'un matériel granulo-filamentaire dense en microscopie électronique. *Rev Neurol (Paris)* 134:411–425

2. Foroud T, Pankratz N, Batchman AP et al (2005) A mutation in myotilin causes spheroid body myopathy. *Neurology* 65:1936–1940
3. Goebel HH (1998) Desminopathies. In: Emery AEH (ed) *Neuromuscular disorders: Clinical and molecular genetics*. John Wiley & Sons, New York, pp 217–246
4. Goebel HH (2005) Congenital myopathies in the new millennium. *J Child Neurol* 20:94–101
5. Goebel HH, Anderson JR, Hübner C et al (1997) Congenital myopathy with excess of thin myofilaments. *Neuromuscul Disord* 7:160–168
6. Goebel HH, Borchert A (2002) Protein surplus myopathies and other rare congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 9:160–170
7. Goebel HH, Laing NG (2009) Mini-symposium on protein aggregate myopathies: Actinopathies and Myosinopathies. *Brain Pathol* 19:516–522
8. Goebel HH, Piirsoo A, Warlo I et al (1997) Infantile intranuclear rod myopathy. *J Child Neurol* 12:22–30
9. Goebel HH, Schloon H, Lenard HG (1981) Congenital myopathy with cytoplasmic bodies. *Neuropediatrics* 12:166–180
10. Hopf NJ, Goebel HH (1993) Experimental emetine myopathy: enzyme histochemical, electron microscopic and immunomorphological studies. *Acta Neuropathol (Berl)* 85:414–418
11. North K (2008) What's new in congenital myopathies? *Neuromuscul Disord* 18:433–442
12. Schessl J, Zou Y, McGrath MJ et al (2008) Proteomic identification of FHL1 as the protein mutated in human reducing body myopathy. *J Clin Invest* 118:904–912
13. Schoser BGH, Frosk P, Engel AG et al (2005) Commonality of TRIM32 mutation in causing sarco-tubular myopathy and LGMD2H. *Ann Neurol* 57:591–595
14. Schröder R, Schoser B (2009) Mini-symposium on protein aggregate myopathies: Myofibrillar myopathies - a clinical and morphological guide. *Brain Pathol* 19:483–492
15. Selcen D, Ohno K, Engel AG (2004) Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain* 127:439–451