

Muskel- und Nervenbiopsien

Aktuelle Aspekte

J. Weis; S. Nikolin; K. Nolte

Institut für Neuropathologie, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen

Schlüsselwörter

Muskelbiopsie, Nervenbiopsie, Indikation, Nutzen

Zusammenfassung

Muskel- und Nervenbiopsien sind bedeutende Instrumente in der diagnostischen Aufarbeitung neuromuskulärer Krankheiten. Die histologischen, immunhistochemischen, elektronenmikroskopischen und molekularpathologischen Methoden zur Analyse dieser Biopsien sind in den letzten Jahrzehnten stetig weiterentwickelt und verbessert worden. Diese Entwicklung hat zusammen mit den Fortschritten der klinischen, elektrophysiologischen, laborchemischen und molekulargenetischen Methoden dazu beigetragen, dass neuromuskuläre Krankheiten wesentlich differenzierter diagnostiziert werden als noch vor wenigen Jahren. Die Indikation von Muskel- und Nervenbiopsien sollte besonders sorgfältig abgewogen werden, da es sich um rein diagnostische, nicht primär kurative, invasive Eingriffe handelt. Die Biopsien sollten ausschließlich von Personen entnommen und weiterverarbeitet werden, die in den anzuwendenden Techniken erfahren sind.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Weis,
Institut für Neuropathologie
Universitätsklinikum der RWTH, 52074 Aachen
Tel. 0241/80-89428, Fax -82416
jweis@ukaachen.de

Keywords

Muscle biopsy, nerve biopsy, indication, usefulness

Summary

Muscle and nerve biopsies are important instruments in the diagnostic of neuromuscular diseases. The histological, immunohistochemical, electron microscopical and molecular pathological methods for these biopsies have made major advances during the last decades. Similar progress has been made in refining the clinical, electrophysiological, biochemical and molecular genetic methods applied. These developments have led to marked improvements in the diagnosis of neuromuscular diseases. Muscle and nerve biopsies are invasive, non-curative, purely diagnostic procedures. Therefore, their indication has to be discussed thoroughly in the special context of each individual case; biopsies should be performed and processed only by physicians and other technicians well-experienced in the complex procedures necessary to reach the optimal level of diagnostic information.

Muscle and nerve biopsies: current aspects

Nervenheilkunde 2009; 28: 619–624

Eingegangen am: 17. Juni 2009;
angenommen am: 20. Juni 2009

Mit einer Prävalenz von 1:2000 bis 1:3000 zählen die neuromuskulären Krankheiten zu den seltenen neurologischen Erkrankungen (1). Dazu gehören einerseits die primären Krankheiten der Skelettmuskulatur, also die Myopathien im engeren Sinne, andererseits die Krankheiten, die primär die motorischen Endplatten und die peripheren Nerven und damit sekundär auch die Skelettmuskelfasern betreffen. Systemische Erkrankungen mit Be-

teiligung der Muskulatur, darunter Entzündungen und Stoffwechselkrankheiten, sind dagegen weitaus häufiger.

Die moderne Ära der histomorphologischen neuromuskulären Diagnostik begann in den 1960er-Jahren. In dieser Zeit wurden viele der histochemischen Färbemethoden für die lichtmikroskopische Diagnostik an Gefrierschnitten des Muskelgewebes entwickelt. Gleichzeitig wurde die Kunstharzein-

bettung von glutaraldehydfixiertem Muskel- und Nervengewebe eingeführt. Dies ermöglichte eine differenzierte Diagnostik der strukturellen Veränderungen in der Skelettmuskulatur und im peripheren Nerven mithilfe der Elektronenmikroskopie. In der Folgezeit wurden zahlreiche pathologisch-anatomische Parameter zur Klassifikation der verschiedenen neuromuskulären Krankheiten erarbeitet. In den 1980er-Jahren begann die Ära der Immunhistochemie. Mit spezifischen Antikörpern konnten Proteine in Schnitten von Muskel und Nerv selektiv angefärbt werden. Damit konnte eine reduzierte Proteinexpression oder eine Fehllokalisierung eines Proteins z. B. infolge einer Genmutation nachgewiesen werden. Ein weiteres Haupt-einsatzgebiet der Immunhistochemie stellt die Typisierung von Entzündungsprozessen unter anderem mit spezifischen Antikörpern gegen bestimmte Populationen von Entzündungszellen dar. Das Repertoire an Antikörpern für die immunhistochemische neuromuskuläre Diagnostik vergrößert sich stetig und umfasst mittlerweile mehr als 50 etablierte Epitope. Etliche dieser Antikörper werden auch in Westernblot-Untersuchungen an Proteinlysaten des unfixierten Muskelgewebes angewandt. Schließlich kann aus unfixiertem, tiefgefrorenem asserviertem Muskel- und Nervengewebe, aber auch formalinfixiertem, paraffineingebetteten Gewebe DNA und RNA (2) für molekularpathologische Untersuchungen extrahiert werden.

Durchführung der Biopsien

Es sollte für die Muskelbiopsie ein von der Erkrankung erheblich betroffener Muskelabschnitt ausgewählt werden, der aber noch nicht völlig atrophisch bzw. durch fibrosiertes Gewebe oder Fett ersetzt ist. Bei fokalen akzentuierten, unter anderem entzündlichen Prozessen kann eine Sonografie oder eine Kernspintomografie helfen, einen passenden Muskelabschnitt zu identifizieren. Vier Wochen

vor Entnahme der Biopsie sollte der Muskel nicht verletzt worden sein, auch nicht durch eine Injektion oder durch eine EMG-Elektrode. Nach einer Rhabdomyolyse sollten ebenfalls etwa vier Wochen vergangen sein, damit die Muskelfasern weitgehend regeneriert sind und sekundäre Alterationen nicht mehr diagnostisch wegweisende Befunde seitens der Grundkrankheit überlagern. Bei Verdacht auf eine entzündliche Myopathie sollte die Muskelbiopsie möglichst vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden; nicht selten sind jedoch auch nach Therapiebeginn noch charakteristische Entzündungsinfiltrate in der Muskelbiopsie nachweisbar.

Zumeist werden Muskelbiopsien nach einer Hautinzision offen entnommen. Stanzbiopsien sind vor allem bei pädiatrischen Patienten üblich und können ebenfalls sehr gut auswertbares Material liefern. Wichtig ist, dass jeweils ein Muskelabschnitt unfixiert tiefgefroren, ein weiterer in Glutaraldehyd und ein dritter in Formalin fixiert wird.

Für die Nervenbiopsie wird der N. suralis ausgewählt. Dieser Nerv versorgt ein Hautareal am lateralen Fußrand. Es wird ein Abschnitt in Formalin, ein zweiter in Glutaraldehyd fixiert. Ausführliche Hinweise zu Entnahme, Fixation und Versand von Muskel- und Nervenbiopsien sind online verfügbar (www.neuropathologie.ukaachen.de).

Indikationen

In der Literatur wird ein breites Spektrum an Indikationen der Muskelbiopsie genannt (<http://neuromuscular.wustl.edu/lab/mbiopsy.htm>; 3). Es sollten signifikante Anhaltspunkte für eine Muskelerkrankung bestehen. Dazu zählen Muskelschwäche und Muskelkrämpfe sowie belastungsabhängige Muskelbeschwerden, außerdem eine deutlich erhöhte Kreatinkinase sowie ein myopathisches Elektromyogramm. Eine wichtige Indikation stellt der Verdacht auf eine systemische Erkrankung mit Manifestation im Muskel dar. Zu diesen Krankheiten zählen Vaskulitiden und die Sarkoidose. Viele Autoren halten es für sinnvoll, gleichzeitig mit einer N. suralis-Biopsie auch immer eine Muskelbiopsie durchzuführen.

Die Indikation für Nervenbiopsien wird enger gesehen. Hauptindikation sind die Erkrankungen des Interstitiums des Nerven, vor

allem die Vaskulitiden und Amyloidosen, außerdem die Differenzialdiagnose hereditärer Neuropathien. Nerven- und Muskelbiopsien ergeben generell Hinweise auf das Ausmaß der Neuropathie bzw. Muskelerkrankung, ihre Akuität und Progressions- sowie Regenerationstendenz und auf die Beteiligung nicht parenchymaler Strukturen wie der Gefäße und des Binde- und Fettgewebes (4).

Bei der Indikationsstellung sind die operationsbedingten Schmerzen und Beeinträchtigungen des Patienten sowie die – seltenen – Komplikationen wie Blutung und Infektion und länger anhaltende Neurombeschwerden gegen den zu erwartenden Nutzen abzuwägen. Dieser liegt in

- den Informationen über die Krankheitsentität,
- der Einschätzung der Progression und Regenerationsaktivität und
- den daraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen.

Etliche Muskelerkrankungen sind mit elektrophysiologischen Methoden sicher zu diagnostizieren, darunter die Myasthenia gravis und die Myotonien. Bei klinisch und familienanamnestisch typischen Fällen bestimmter erblicher Myopathien, darunter der Duchenneschen und der fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie, kann die Diagnose direkt durch eine molekulargenetische Analyse etabliert werden.

Bearbeitung

Muskel- und Nervenbiopsien sollten durch spezialisierte, dafür besonders eingerichtete Laboratorien analysiert werden. Histomorphologische neuromuskuläre Laboratorien werden von Neuropathologen, Neurologen und Neuropädiatern betrieben. Das Gewebe wird in Gefrier-, Paraffin- und Kunstharzschnitt-Technik aufgearbeitet. Diese Schnitte werden mit einer Vielzahl von histologischen und enzym- bzw. immunhistochemischen Methoden untersucht. Oft sind elektronenmikroskopische Analysen am kunstharzeingebetteten Gewebe nützlich, z. B. zur Sicherung von myofibrillären und anderen Strukturmyopathien, mitochondrialen Erkrankungen sowie bestimmten hereditären und entzündlichen Neuropathien. Die molekulargenetische Aufarbeitung umfasst Immu-

noblot-Untersuchungen des Muskelgewebes zur Myopathie- bzw. Muskeldystrophiediagnostik und molekulargenetische Analysen. Das eingefrorene Muskelgewebe steht für eine funktionell biochemische Untersuchung der Aktivitäten von Enzymen des mitochondrialen und Glykogenstoffwechsels zur Verfügung. Diagnostisch schwierige Fälle von Muskel- und Nervenbiopsien können dem Referenzzentrum für Neuromuskuläre Krankheiten der Dt. Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie zur konsiliarischen Mitbeurteilung vorgelegt werden (<http://www.neuromuskulaeres-referenzzentrum.dgmn.rwth-aachen.de>; 5).

Diagnostischer Stellenwert der Muskelbiopsie

Die Diagnose einer entzündlichen Myopathie kann durch eine Muskelbiopsie etabliert werden. Dies ist eine der wichtigsten Indikationen einer Muskelbiopsie. Man unterscheidet:

- Polymyositis: Zytotoxische CD8-immunreaktive T-Lymphozyten infiltrieren direkt im Rahmen eines Autoimmunprozesses die Skelettmuskelfasern (► Abb. 1)
- Einschlusskörpermyositis: Zusätzlich zur Infiltration von Muskelfasern durch zytotoxische, CD8-immunreaktive T-Lymphozyten autophagische „rimmed“ Vakuolen und im elektronenmikroskopischen Präparat tubulofilamentöse Ablagerungen
- Dermatomyositis: Entzündung vor allem der Blutgefäße mit Infiltration vorwiegend durch B-Lymphozyten, Reduktion der Kapillardichte, perifaszikuläre Atrophie und spezifischen, elektronenmikroskopisch detektierbaren Ablagerungen in Endothelzellen
- Eosinophile Myositis (oft mit Faszienbeteiligung, Shulman-Syndrom)
- Makrophagen-dominierte Myositis, z. B. Jo1-Myositis, Myofasziitis
- Granulomatöse Myositis, z. B. bei Sarkoidose
- Häufig: Muskelbeteiligung bei generalisierter Vaskulitis, z. B. bei mikroskopischer Polyangiitis bzw. Panarteriitis nodosa, Churg-Strauss-Krankheit, rheumatoider Arthritis, Lupus erythematoses, Sklerodermie, Hepatitis. Eine gleichzeitige Nervenbiopsie erhöht die Trefferquote erheblich (6).

Anhand bestimmter histologischer, elektronenmikroskopischer und immunhistochemischer bzw. Immunoblot-Parameter können erbliche Muskelerkrankungen diagnostiziert werden. Selbst wenn die Erkrankung nicht einer bestimmten Entität zugeordnet werden kann, gelingt es zumindest, das Spektrum der in Frage kommenden hereditären Myopathien stark einzugrenzen. Einzelne Gendefekte, z. B. zur Polyglukosankörperkrankheit führende Mutationen im GBE- (glycogen branching enzyme) (7) und im Dynamin-2-Gen (8) verursachen charakteristische Veränderungen sowohl in der Muskel- als auch in der Nervenbiopsie. Möglich ist auch, dass gleichzeitig zwei verschiedene pathogene Gendefekte (9) vorliegen oder eine Kombination aus einer hereditären und einer entzündlichen neuromuskulären Erkrankung besteht.

Muskeldystrophien und kongenitale Myopathien

Im Unterschied zu den primär entzündlichen Myopathien liegt den hereditären Muskelkrankungen ein autosomal dominant, autosomal rezessiv, x-chromosomal oder über die mitochondriale DNA (mitochondriale Myopathie) vererbter Gendefekt zugrunde. Man unterscheidet Muskeldystrophien (erbliche Myopathien mit prominenten Muskelfasernekrosen) und kongenitale Myopathien (angeborene Myopathien mit oft nur geringer nekrotisierender Komponente). Bei diesen Erkrankungen sind besonders häufig Gene betroffen, welche für Struktur und Funktion der Plasmamembran der Muskelfaser, die Myofibrillen oder die Muskelfaserzellkerne essenziell sind. Viele erbliche Muskelkrankheiten zeigen spezifische morphologische, immunhistochemische und Immunoblot-Veränderungen (►Abb. 1). Muskelbiopsisch können zudem nicht erbliche Muskelkrankheiten, z. B. Myositiden, abgegrenzt werden.

Myopathien mit prominenten Vakuolen

In den letzten Jahren hat die Differenzialdiagnose von Myopathien mit erheblicher Vakuolisierung von Muskelfasern (vakuoläre Myo-

pathien) an Bedeutung gewonnen. Dabei handelt es sich einerseits um sporadische, oft entzündliche Erkrankungen, andererseits um erbliche Myopathien oft des höheren Lebensalters. Nicht selten betreffen diese Myopathien die distale Muskulatur. Auch bestimmte Medikamente wie Chloroquin oder Colchizin können eine vakuoläre Myopathie hervorrufen. Die verschiedenen Entitäten, darunter die Einschlusskörpermyositis, die Danon-Krankheit, myofibrilläre und verwandte Strukturmyopathien, das Marinesco-Sjögren-Syndrom und die kürzlich neu entdeckte Matrinopathie (10), außerdem Stoffwechselerkrankungen wie der Saure-Maltasemangel und die Zeroidlipofuszinose, schließlich bestimmte Ionenkanalkrankheiten wie die hypokaliämische periodische Paralyse können anhand krankheitstypischer immunhistochemischer und elektronenmikroskopischer Kriterien differenziert werden (►Abb. 1).

Stoffwechselerkrankungen

Die Skelettmuskulatur ist häufig von Lipidspeicherkrankheiten, Glykogenosen und mitochondrialen Zytopathien betroffen. Viele dieser Erkrankungen lassen sich anhand spezifischer Veränderungen in der Muskelbiopsie diagnostizieren. Zudem kann das eingefrorene unfixierte Muskelgewebe in Speziallabors weiter auf bestimmte Enzymdefekte untersucht werden.

Denervationsatrophie der Muskulatur

Zumindest im frühen Stadium der Krankheit wirft die Diagnose einer Motoneuronerkrankung bzw. ALS häufig Probleme auf. Die Ergebnisse einer Muskelbiopsie können helfen, differenzialdiagnostisch relevante Krankheiten, darunter eine Einschlusskörpermyositis,

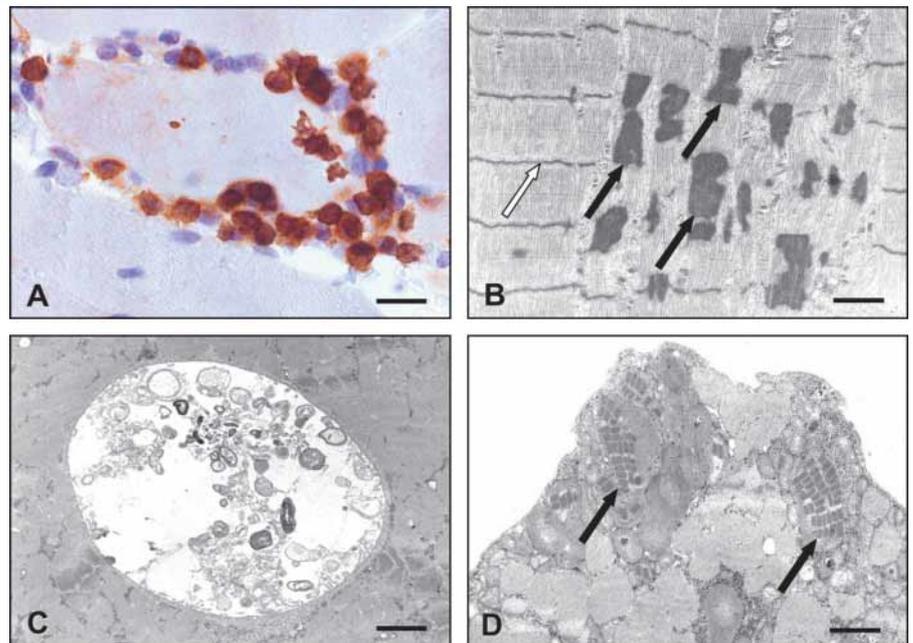


Abb. 1 Exemplarische Biopsiebefunde bei wichtigen Myopathien. (A) Infiltration einer Muskelfaser durch CD8-immunreaktive zytotoxische T-Lymphozyten (braun) bei Polymyositis. Paraffinschnitt, Immunhistochemie; Maßstab = 20 μm . (B) Stabförmig aggregiertes Z-Band-Material (Nemalin-Körper; schwarze Pfeile) bei kongenitaler Nemalin-Myopathie aufgrund einer Mutation in einem Myofibrillen-Protein. Weißer Pfeil: Normale Z-Band-Struktur. Elektronenmikroskopische Aufnahme, Kunstharz-Ultradünnschnitt; Maßstab = 2,0 μm . (C) Große sarkoplasmatische Retikulumvesikel enthaltende Vakuole in einer Muskelfaser bei hypokaliämischer periodischer Paralyse (HOKPP). Elektronenmikroskopische Aufnahme, Kunstharz-Ultradünnschnitt; Maßstab = 3,0 μm . (D) Abnorme, stark vergrößerte Mitochondrien mit ausgeprägten Anomalien der Cristae mitochondriales und zahlreichen parakristallinen intramitochondrialen Einschlüssen (Pfeile) in einer Muskelfaser bei mitochondrialer Myopathie. Elektronenmikroskopische Aufnahme, Kunstharz-Ultradünnschnitt; Maßstab = 3,0 μm .

abzugrenzen. Falls eine kombinierte Nerv-Muskelbiopsie entnommen wurde, kann im Fall einer ALS eine rasch progrediente neurogene Atrophie des Muskels bei allenfalls geringgradiger Neuropathie im N. suralis im Sinne einer „Nebenlokalisation“ des neurodegenerativen Prozesses im sensorischen System beobachtet werden.

Diagnostischer Stellenwert der Nervenbiopsie

Periphere Neuropathien sind wegen der großen Zahl der möglichen Ursachen häufig differenzialdiagnostisch schwer einzuordnen. Die Nervenbiopsie ist einer der letzten Schritte bei der diagnostischen Aufarbeitung einer Neuropathie unbekannter Ursache. In nahezu allen Fällen gehen der nervenbiopsischen Untersuchung ausgedehnte klinische, elektrophysiologische und Laboruntersuchungen voraus.

Entzündliche Neuropathien

Nervenbiopsien werden zur Detektion von Erkrankungen eingesetzt, die primär das Interstitium des Nerven befallen, vor allem bei der vaskulitischen Neuropathie (4). Die N. suralis-Biopsie beeinflusste in 60% der Patienten einer Studie die weitere Therapie positiv; sie war am meisten hilfreich bei Patienten mit ausgeprägter demyelinisierender, multifokaler Neuropathie (11). Patientengruppen, bei denen die Nervenbiopsie therapeutische Konsequenzen hatte, waren vor allem die mit entzündlichen bzw. Dysimmunneuropathien und Amyloidosen. Bei den vaskulitischen Neuropathien ist häufig anhand histologischer Kriterien eine Zuordnung zu einem bestimmten Typ der Gefäßentzündung möglich (z. B. Panarteriitis nodosa, mikroskopische Polyangiitis, „Begleitvaskulitis“ bei systemischer rheumatischer Erkrankung). Zudem lassen sich akute und chronische Verlaufsformen unterscheiden, da bei

der akuten Verlaufsform floride entzündliche Infiltrate und Gefäßwanddestruktionen, bei der chronischen Verlaufsform Abräumreaktionen und Rekanalisierungsvorgänge vorherrschen (►Abb. 2).

Die akute entzündliche demyelinisierende Neuropathie (Guillain-Barré-Syndrom) wird anhand von klinischen, elektrophysiologischen und Laborparametern diagnostiziert. Die chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) wird dagegen oft erst im Nervenbiopsat nachgewiesen. Hier finden sich in den Nervenfaszikeln CD8-immunreaktive zytotoxische T-Lymphozyten (►Abb. 2) sowie oft Zeichen einer chronischen De- und Remyelinisierung von Nervenfasern in Form von Zwiebschalenformationen degenerierter Schwannscher Zellen um betroffene Nervenfasern. Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis einer makrophagenvermittelten Demyelinisierung von Nervenfasern sowie von multiplen Makrophagenclustern im immunhistochemischen CD68-Präparat (12). Typisch für die vaskulitische Neuropathie sind fleckförmig akzentuierte Nervenfaserausfälle sowie epineurale Makrophagen, die Blutabbauprodukte (Hämosiderin) enthalten. Wie erwähnt, wird die Treffsicherheit in Bezug auf die Detektion vaskulitischer Infiltrate deutlich erhöht, wenn die N. suralis-Biopsie mit einer Muskelbiopsie kombiniert wird. Dies gilt auch für die Detektion von Infiltraten bei entzündlichen Systemerkrankungen wie der Sarkoidose.

Infektiöse Ursachen einer entzündlichen Neuropathie, z. B. in Fällen von Lepra oder Borreliose, können nervenbiopsisch erfasst werden; zumeist wird die Diagnose aber schon anhand klinischer und laborchemischer Kriterien gestellt.

Dysimmun-Neuropathien, Amyloidosen

In der Nervenbiopsie können Immunglobulin- (Schwer- und Leichtketten-) Ablagerungen immunhistochemisch nachgewiesen werden. Dies kann dann relevant sein, wenn neben einer Neuropathie eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) vorliegt. Pathogenetisch besonders bedeutsam ist der Nachweis von IgM-Ablagerungen in Markscheiden. Elektronenmikroskopisch

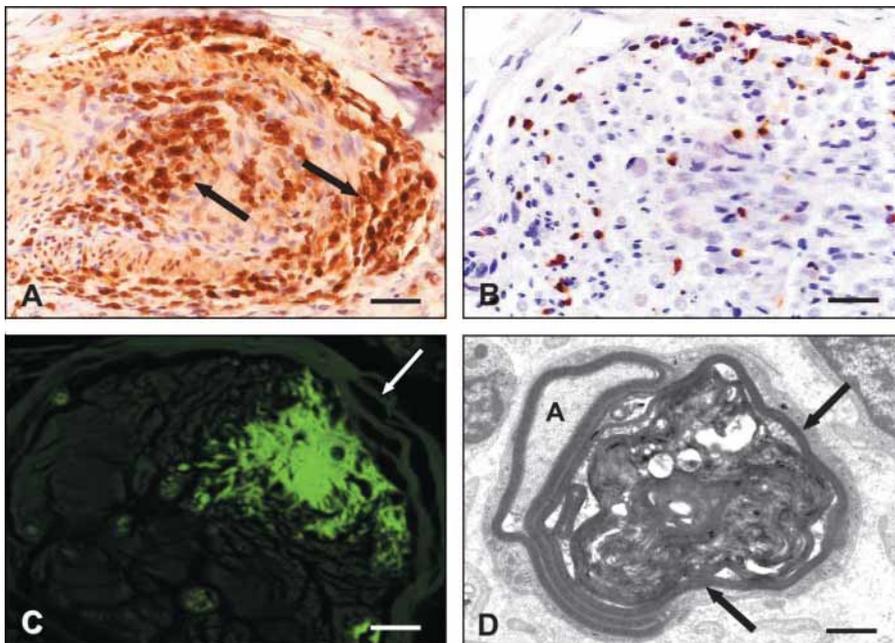


Abb. 2 Prototypische Nervenbiopsiebefunde. (A) Ausgeprägte Infiltration der Wand eines epineuralen Blutgefäßes durch CD3-immunreaktive T-Lymphozyten (dunkelbraune Markierung, Pfeile) bei Vaskulitis des N. suralis. Paraffinschnitt, CD3-Immunhistochemie; Maßstab = 100 µm. (B) Infiltration eines Nervenfaszikels durch CD8-immunreaktive zytotoxische T-Lymphozyten (braun) bei chronisch-inflammatorischer demyelinisierender Neuropathie, CIDP. Paraffinschnitt, CD8-Immunhistochemie; Maßstab = 70 µm. (C) Ausgedehnte Thioflavin-S-positive, hellgrün fluoreszierende Amyloidablagerungen in einem Nervenfaszikel bei Amyloidneuropathie. Pfeil: äußere Begrenzung des Nervenfaszikels (Perineurium). Paraffinschnitt; Maßstab = 200 µm. (D) Elektronenmikroskopische Aufnahme einer ausgeprägten Myelinauffaltung (focally folded myelin, FFM; Pfeile) bei erblicher Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie (CMT) Typ 4C. A = Axon. Kunstharz-Ultradünnschnitt; Maßstab = 0,8 µm.

findet sich in solchen Fällen eine Dekompaktierung von Markscheiden, das heißt, die Myelinlamellen sind durch die Immunglobulinablagerungen voneinander separiert.

Amyloidablagerungen lassen sich in Nervenbiopsien mit mehreren Verfahren detektieren. Routinemäßig wird an jeder Nervenbiopsie eine Kongorot-Färbung durchgeführt. Sensitiver ist die Thioflavin-S-Färbung (►Abb. 2); dafür ist aber eine fluoreszenzmikroskopische Auswertung erforderlich, sodass diese Färbung immer dann zusätzlich durchgeführt wird, wenn aufgrund von klinischen oder nervenbiptischen Kriterien ein Verdacht auf Amyloidose besteht. Dieser kann sich z. B. daraus ergeben, dass in der Nervenbiopsie ein bevorzugter Ausfall der kleinen markhaltigen Nervenfasern nachweisbar ist, wie er gerade bei Amyloidosen häufig beobachtet wird. Dieses Ausfallmuster ist zwar nicht spezifisch für eine Amyloid-Neuropathie, wird aber häufig bei derartigen Erkrankungen beobachtet. Mithilfe immunhistochemischer Reaktionen mit Antikörpern gegen Immunglobuline, Leichtketten und Transthyretin (Präalbumin) lassen sich Amyloidablagerungen ätiologisch näher klassifizieren. Primäre Amyloidosen sind oft durch Ablagerungen von Immunglobulin und Leichtketten vor allem im Endoneurium charakterisiert; die hereditären Amyloidosen werden dagegen häufig durch Mutationen im

Transthyretin- (Präalbumin-) Gen verursacht, was zu transthyretinimmunreaktiven Ablagerungen im Nerven führt.

Neoplasieassoziierte Neuropathien

Systemische Infiltrationen von Nerven durch neoplastische Zellen kommen im Rahmen einer Lymphomassaat vor (13). Fokale Infiltrationen peripherer Nerven finden sich aber auch im Verlauf der Ausbreitung vieler Karzinome und Sarkome. Auch die Tumoren der Nerven selbst, darunter der benigne Tumor der Schwannschen Zellen, das Neurinom sowie der maligne periphere Nervenscheidentumor (MPNST) werden histologisch diagnostiziert.

Die Nervus-suralis-Biopsie kann eine Rolle spielen, wenn fokalen tumorösen Auftreibungen des Nerven eine systemische Erkrankung zugrunde liegt, wie bei der Perineuriose oder bei der Neurofibromatose (NF), hier vor allem bei der NF2 (14). Neben neoplastischen Prozessen können entzündliche Erkrankungen wie die CIDP zum Teil ausgeprägte fokale Nervenschwellungen hervorrufen (4).

Paraneoplastische Neuropathien treten bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen auf. Sie sind durch einen rasch progredienten Nervenfaserverfall ohne wesentliche Regene-

rationstendenz charakterisiert und oft mit neuritischen und vaskulitischen Infiltraten im Nerven assoziiert. Diese charakteristischen Befunde können nervenbiptisch erfasst werden.

Hereditäre Neuropathien

Bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese für Neuropathien oder in sporadischen Patienten mit Anhaltspunkten für eine hereditäre Neuropathie ist eine Nervenbiopsie dann gerechtfertigt, wenn durch molekulargenetische Untersuchungen der gängigen Neuropathiegene keine pathogene Mutation identifiziert werden konnte. Eine Biopsie kann dann indiziert sein, wenn die klinische Präsentation atypisch ist oder wenn eine Kombination eines Gendefektes mit einer weiteren Neuropathieursache, z. B. einer Entzündung, vermutet wird.

Nervenbiptisch können für bestimmte hereditäre Neuropathien typische morphologische Veränderungen detektiert werden, darunter die tomakulösen Nervenfasern bei der erblichen Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen, fokal gefaltetes Myelin bei Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie (CMT) Typ 4 (►Abb. 2) (15) und Anomalien der Mitochondrien bei CMT2 aufgrund einer Mitofusin-2-Mutation (16). In Fällen ohne für ei-

nen bestimmten Gendefekt typische morphologische Veränderungen ist zumindest eine Eingrenzung der in Frage kommenden Gene anhand der Nervenbiopsie möglich. Nicht selten fallen für hereditäre Neuropathien typische Veränderungen in Biopsaten von Patienten auf, bei denen primär andere, z. B. entzündliche, paraneoplastische oder toxische Neuropathieursachen vermutet wurden.

Fazit und Ausblick

Muskel- und Nervenbiopsien können wertvolle Hinweise liefern, wenn sie in einem diagnostisch sinnvollen Kontext durchgeführt werden. Die Biopsien sollten von Personen entnommen und untersucht werden, die in den anzuwendenden Techniken erfahren sind. Zahlreiche moderne Verfahren, darunter die Elektronenmikroskopie, die Immunhistochemie sowie Immunoblot- und DNA-Untersuchungen, haben in den letzten Jahrzehnten das Spektrum der Untersuchungsmethoden stark erweitert. Diese Entwicklung wird sich fortsetzen. Auch zukünftig werden immer wieder neue Krankheitsentitäten klinisch, elektrophysiologisch, biopsisch (histopathologisch, elektronenmikroskopisch, molekularpathologisch) und molekulargenetisch definiert werden. Bedingt durch den Einsatz neuer, vor allem immunhistochemischer Verfahren sowie der Notwendigkeit, therapierelevante Untergruppen zu definieren, wird auch das Spektrum der entzündlichen Muskel- und Nervenkrankungen weiter aufgefächert werden. Mit der voranschreitenden Automatisierung der Gendiagnostik wird die Bedeutung der Muskel- und Nervenbiopsie in der Diagnostik von molekulargenetisch bereits eindeutig zugeordneten erblichen Myo- und Neuropathien abnehmen. Andererseits werden wahrscheinlich Untersuchungen an Muskel- und Nervengewebe häufiger indiziert sein, um bei diesen Erkrankungen Verlauf, Prognose und Therapieindikationen abschätzen zu können, um Therapieerfolge zu kontrollieren und Begleiterkrankungen z. B. entzündlicher oder degenerativer Art zu erfassen.

Toxische Neuropathien

Aufgrund der besonderen Vulnerabilität der sehr langen axonalen Zellfortsätze der Neurone des peripheren Nervensystems zählen toxische Einwirkungen zu den häufigsten Neuropathieursachen. Häufig ist das Agens klinisch bekannt, wie im Fall von Alkohol oder bestimmten Medikamenten wie Zytostatika, so dass eine diagnostische Abklärung mittels Nervenbiopsie nicht notwendig ist. Gelegentlich ist jedoch die Neurotoxizität nur eine von mehreren vermuteten relevanten Neuropathieursachen, z. B. bei Exposition mit neurotoxischen Agentien am Arbeitsplatz (17). In diesen Fällen kann es weiterhelfen, wenn in der Nervenbiopsie für bestimmte toxische Neuropathien typische Veränderungen bzw. Ausfallmuster nachgewiesen werden können (18).

Kombination von verschiedenen Neuropathieursachen

Gerade bei älteren Patienten finden sich sehr häufig mikroangiopathische Veränderungen, die in vielen, aber nicht allen Fällen (prä-)diabetisch bedingt sind. Eine derartige Mikroangiopathie trägt oft zu den beobachteten Nervenfaserausfällen bei. Diese Nervenfaserveränderungen werden nicht selten akut durch eine Entzündung (Vaskulitis oder Neuritis) oder einen paraneoplastischen Prozess aggraviert. Viele hereditäre Neuropathien zeigen zudem einen relativ blanden Verlauf; der klinische Befund verschlechtert sich aber dann überproportional, wenn eine zusätzliche Schädigung des Nerven z. B. im Rahmen einer Zytostatikatherapie (19) oder durch eine Entzündung eintritt.

Literatur

- Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases – a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; 1(1): 19–29.
- Weis J et al. Increased expression of CNTF receptor alpha in denervated human skeletal muscle. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57(9): 850–7.
- Goebel HH et al. Indication and qualification criteria of biopsy and preparative procedures of muscle and nerve biopsies. *Nervenheilkunde* 2005; 24: 933–53.
- Sommer C et al. 147th ENMC International Workshop: Guideline on processing and evaluation of sural nerve biopsies, December 2006, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2008; 18(1): 90–6.
- Weis J. [Twenty-five years of the Neuromuscular Disease Reference Center of the German Society for Neuropathology and Neuroanatomy]. *Nervenarzt* 2008; 79(8): 958.
- Schroder JM. Recommendations for the examination of peripheral nerve biopsies. *Virchows Arch* 1998; 432(3): 199–205.
- Weis J, Schroder JM. Adult polyglucosan body myopathy with subclinical peripheral neuropathy: case report and review of diseases associated with polyglucosan body accumulation. *Clin Neuropathol* 1988; 7(6): 271–9.
- Jeub M et al. Dynamin 2-related centronuclear myopathy: clinical, histological and genetic aspects of further patients and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2008; 27(6): 430–8.
- Rudnik-Schoneborn S et al. Becker's muscular dystrophy aggravating facioscapulohumeral muscular dystrophy--double trouble as an explanation for an atypical phenotype. *Neuromuscul Disord* 2008; 18(11): 881–5.
- Senderek J et al. Autosomal-dominant distal myopathy associated with a recurrent missense mutation in the gene encoding the nuclear matrix protein, matrin 3. *Am J Hum Genet* 2009; 84(4): 511–8.
- Gabriel CM et al. Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(4): 442–6.
- Sommer C et al. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology* 2005; 65(12): 1924–9.
- Urban PP et al. [Neurolymphomatosis. Subacute sensorimotor polyneuropathy as a first sign of non-Hodgkin's B cell lymphoma]. *Nervenarzt* 2008; 79(6): 699–702.
- Sperfeld AD et al. Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain* 2002; 125(Pt 5): 996–1004.
- Stendel C et al. Peripheral nerve demyelination caused by a mutant Rho GTPase guanine nucleotide exchange factor, frabin/FGD4. *Am J Hum Genet* 2007; 81(1): 158–64.
- Verhoeven K et al. MFN2 mutation distribution and genotype/phenotype correlation in Charcot-Marie-Tooth type 2. *Brain* 2006; 129(Pt 8): 2093–102.
- Schroder JM et al. Ethylene oxide polyneuropathy: clinical follow-up study with morphometric and electron microscopic findings in a sural nerve biopsy. *J Neurol* 1985; 232(2): 83–90.
- Block F, Weis J. Periphere Neuropathien. In: Block F, Prüter C, eds. *Medikamentös induzierte neurologische und psychiatrische Störungen*. Heidelberg: Springer 2006: 303–28.
- Hildebrandt G et al. Acute deterioration of Charcot-Marie-Tooth disease IA (CMT IA) following 2 mg of vincristine chemotherapy. *Ann Oncol* 2000; 11(6): 743–7.