

Neurogene Muskelatrophien und selektive Muskelfasertypenatrophien

Wegweisende Befunde in der Biopsiediagnostik neuromuskulärer Erkrankungen

Die neurogene Muskelatrophie (Denervationsatrophie) ist die häufigste Diagnose, die an Muskelbiopsien gestellt wird. Danach folgen in der Häufigkeit die bevorzugten bzw. selektiven Atrophien der langsamen (Typ-1-) und der schnellen (Typ-2-) Muskelfasern und erst danach die in den übrigen Beiträgen dieses Themenheftes beschriebenen primären bzw. entzündlichen Myopathien.

Die Abgrenzung einer neurogenen Muskelatrophie von einer Muskelfaseratrophie aufgrund einer primären Muskelerkrankung ist oft problematisch. Zudem liegt nicht selten eine Kombination aus einem primär myopathischen bzw. entzündlichen Prozess und einer neurogenen Muskelfaseratrophie vor. Die Unterscheidung dieser beiden grundverschiedenen Krankheitsprozesse ist jedoch diagnostisch essenziell.

In der vorliegenden Übersicht werden die wesentlichen Kriterien für die Zuordnung von Muskelatrophien zu einem Denervationsprozess und einer selektiven Atrophie eines bestimmten Muskelfasertyps erläutert. Zudem werden einige diagnostisch wichtige Krankheitsbilder exemplarisch behandelt, bei denen diese Muskelfaseratrophiemuster besonders relevant sind.

Denervationsreaktion der Muskelfasern

Jede Skelettmuskelfaser des Menschen wird von einem Axonast an einer einzigen motorischen Endplatte innerviert. Die zugehörigen Alpha-Motoneurone befinden sich in den motorischen Hirnnervenkernen bzw. im Vorderhorn des Rückenmarks. Ihre Axone sind umso stärker verästelt und innervieren umso mehr Skelettmuskelfasern, je gröber die Bewegungsmuster sind, die der innervierte Muskel auszuführen hat. Dies bedeutet, dass die motorischen Einheiten von Augenmuskeln nur 10, die von Oberschenkelmuskeln aber 1000 und mehr Muskelfasern umfassen. Fällt das Axon aus, wird von den Skelettmuskelfasern ein umfangreiches Genexpressionsprogramm in Gang gesetzt [1, 8, 9]. Dieses ist u. a. darauf ausgerichtet, regenerierende Nervenfasern über chemotaktische Mechanismen zu den denervierten Muskelfasern zurückzuleiten [3, 10, 12].

Gleichzeitig ist aber schon wenige Tage nach Beginn der Denervierung eine Schrumpfung der Muskelfasern zu beobachten. Falls die Muskelfasern nicht reinnerviert werden, kommt es innerhalb von 6 bis 24 Monaten zur weitgehenden Atrophie der Muskelfasern. Das untergegangene Muskelparenchym wird durch Binde- und Fettgewebe ersetzt (Abb. 1 d).

Folgende histopathologische Kriterien kennzeichnen die Denervationsatrophie der Muskelfasern:

- Teilatrophische und atrophische Muskelfasern sind abgeflacht oder angular (dreieckig) konfiguriert (Abb. 1 b), nur selten abgerundet.
- Atrophische Muskelfasern liegen in Gruppen (Abb. 2 a), die bei ausgeprägter Atrophie miteinander verbunden sein können.
- Wenn Muskelfasern von ausgesprossenen Axonästen benachbarter motorischer Einheiten reinnerviert werden, übernehmen die Muskelfasern bestimmte Charakteristika der innerverierenden Neurone. Das heißt, eine ursprünglich „langsame“ Typ-1-Muskelfaser wird sich nach Reinnervation durch ein „schnelles“ Motoneuron in eine „schnelle“ Typ-2-Muskelfaser umwandeln. Die motorischen Einheiten vergrößern sich und überlappen nicht mehr so stark wie im regelrecht innervierten Muskel. Diese Vergrößerung lässt sich in Schnittpräparaten nachweisen, in denen die Muskelfasern verschiedener Typen spezifisch angefärbt sind. Klassischerweise werden für diese Darstellung enzymhistochemische Färbungen von Kryostatschnitten, vor allem die ATPase- und NADH- (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-) Reaktion verwendet. Zusätzlich bzw. alternativ werden

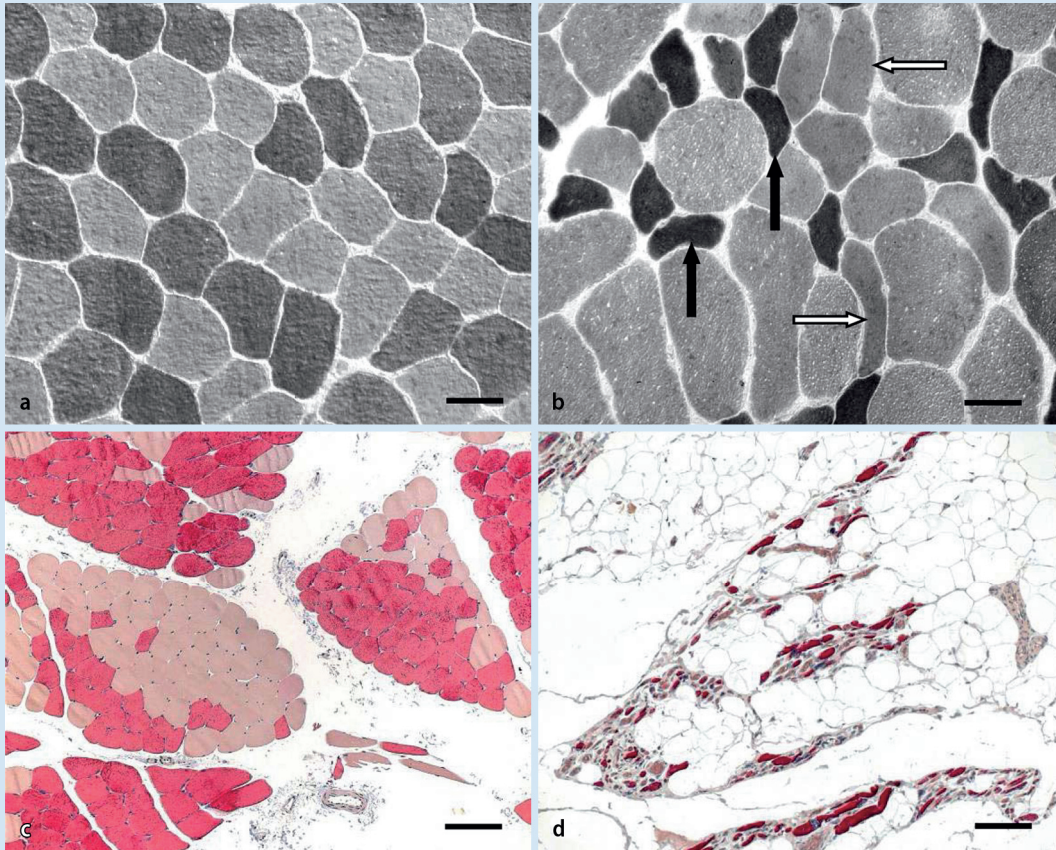


Abb. 1 ▲ **a** Normale Muskelfasern im Querschnitt. Typ-1-Muskelfasern *dunkel*, Typ-2-Muskelfasern *hell* (ATPase-Reaktion am Kryostatschnitt, Maßstab: 50 μm). **b** Akute neurogene Muskelatrophie mit Nachweis teilatrophischer, abgeflachter oder angulär konfigurierter Typ-1- (*schwarze Pfeile*) und Typ-2- (*weiße Pfeile*) Muskelfasern (Färbung wie in **a**, Maßstab: 40 μm). **c** Große, kaum mehr überlappende Gruppen von Fasern des gleichen Typs als Zeichen der Vergrößerung der motorischen Einheiten bei chronischer neurogener Muskelatrophie mit Reinnervation von Muskelfasern (Paraffinschnitt, Immunhistochemie mit Antikörper gegen die für die Typ-2-Muskelfasern spezifische Myosin-Schwerketten-Isoform, Maßstab: 100 μm). **d** Fortgeschrittene neurogene Muskelatrophie mit nur noch wenigen erhaltenen Gruppen zumeist völlig atrophischer Muskelfasern (Färbung wie in **c**, Maßstab: 120 μm)

heute häufig auch immunhistochemische Reaktionen mit Antikörpern gegen fasertypenspezifische Myosin-Schwerketten-Isoformen eingesetzt (■ **Abb. 1 c**). Letztgenannte Reaktionen können z. T. auch an Paraffinschnitten formalinfixierten Muskelgewebes durchgeführt werden.

- Denervierte Muskelfasern weisen häufig charakteristische zentrale Myofibrillenveränderungen, so genannte „targets“, auf. Diese sind vor allem in den enzymhistochemischen Präparaten, u. a. nach NADH-Färbung (■ **Abb. 2 a**), sowie in den Semidünnschnitten primär Glutaraldehyd-fixierten, Kunstharz-eingebetteten Muskelgewebes und im elektronenmikroskopischen Präparat (■ **Abb. 2 b**) nachweisbar. Sie ähneln

stark den so genannten „cores“, die man u. a. bei der erblichen „Central-core-Myopathie“ findet. Die Unterscheidung zwischen *Targets* und *Cores* ist differenzialdiagnostisch wichtig, weil die Central-core-Myopathie oft mit einer Neigung zur malignen Hyperthermie bei Anwendung bestimmter Narkoseverfahren einhergeht.

- Muskelfasernekrosen, Myophagien und basophile, regenerierende Muskelfasern sind ebenso wie nichtrandständige bzw. zentrale Muskelfaserkerne Hinweise auf einen myopathischen Prozess. In geringem Umfang können derartige Veränderungen allerdings auch im Rahmen von Denervationsatrophien vorkommen. Sie werden dann als sekundäre Begleitmyopathie eingestuft.

Ursachen neurogener Muskelatrophien

Fälle mit neurogener Muskelatrophie lassen sich 3 Hauptgruppen zuordnen:

- Erstens der Fallgruppe, in der die Motoneurondegeneration den einzigen oder den primären Bestandteil des Krankheitsspektrums bildet, also den Motoneuronerkrankungen im engeren Sinne.
- Zweitens derjenigen Gruppe von Fällen, in der die neurogene Atrophie im Rahmen einer sensomotorischen peripheren Neuropathie auftritt. Hier besteht häufig eine gleichzeitige Schädigung sensibler, motorischer und vegetativer Nervenfasern. Die längsten Axone sind bei diesen Erkrankungen in der Regel zuerst betroffen („Dying-

back-Neuropathie“). Daraus resultiert ein distal akzentuiertes Ausfallsmuster.

- Drittens kann die Degeneration der motorischen Axone bzw. der Motoneurone insgesamt Bestandteil einer mehrere Teile des Nervensystems bzw. mehrere Organsysteme betreffenden Störung sein. Beispiele dafür sind Vaskulitiden, Stoffwechselerkrankungen und Amyloidosen.

Praktisch besonders wichtig im Rahmen der Muskelbiopsiediagnostik ist die Abgrenzung einer Motoneuronerkrankung, d. h. einer selektiven oder bevorzugten Degeneration der Motoneurone. Die häufigste Motoneuronerkrankung des Kindesalters, die spinale Muskelatrophie (SMA), ist oft durch ein bi- bis triphasisches Muskelfaserkaliberspektrum charakterisiert. Entsprechend finden sich zahlreiche atrophische Fasern, wobei der Fasertyp 2 besonders oft von den Atrophien betroffen ist, bei nur wenigen normal großen sowie etlichen hypertrophischen Muskelfasern. Letztere sind oft als Typ-1-Muskelfasern zu identifizieren.

Die häufigste Motoneuronerkrankung des Erwachsenenalters, die amyotrophische Lateralsklerose (ALS), verläuft in der Regel relativ rasch progredient. Charakteristisch ist dafür in der Muskelbiopsie die große Zahl teilatrophischer, also gerade schrumpfender Muskelfasern. Diese sind in vielen Fällen überwiegend dem Typ 2 zuzuordnen und liegen in netzförmig miteinander verbundenen Gruppen. Bei einer chronischen Denervationsatrophie finden sich dagegen oft ausgedehnte Gruppen atrophischer Muskelfasern, außerdem Fasertypengruppierungen als Zeichen der Reinnervation (s. oben) sowie kompensatorisch hypertrophierte Muskelfasern.

Die Kaliber der Skelettmuskelfasern weisen im Erwachsenenalter folgende Normwerte auf:

- normal große Fasern: 40–70 µm,
- teilatrophische Fasern: 20–40 µm,
- atrophische Fasern: <20 µm,
- hypertrophische Muskelfasern: >70 µm.

Klinisch wichtig ist aufgrund der prognostischen und therapeutischen Impli-

Zusammenfassung · Abstract

Pathologe 2009 · 30:379–383 DOI 10.1007/s00292-009-1171-y
© Springer Medizin Verlag 2009

J. Weis · S. Nikolin · K. Nolte

Neurogene Muskelatrophien und selektive Muskelfasertypenatrophien. Wegweisende Befunde in der Biopsiediagnostik neuromuskulärer Erkrankungen

Zusammenfassung

Die neurogene Muskelatrophie (Denervationsatrophie) ist die am häufigsten an Muskelbiopsien gestellte Diagnose. Sie ist durch spezifische histologische Veränderungen charakterisiert, die eine Abgrenzung von den differenzialdiagnostisch wichtigen primären Myopathien, darunter den Muskeldystrophien, und den entzündlichen Muskelerkrankungen erlauben. Innerhalb der Gruppe der Denervationsatrophien zeigen die Motoneuronerkrankungen besonders charakteristische Atrophiemuster. Die Diagnose einer neurogenen Muskelatrophie am Biopsiematerial erfordert in der Regel den Einsatz spezieller Methoden der Enzym- und Immunhistochemie, aber auch die Semidünnschnitt-

technik und ggf. die Elektronenmikroskopie. Mit einer kombinierten Muskel-Nerv-Biopsie können zudem Ausmaß und Progredienz der neuronalen Degeneration im motorischen und sensorischen System verglichen werden. Durch die enzym- und immunhistochemische Muskelfasertypenfärbung können außerdem selektive oder bevorzugte Atrophien der langsamen Typ-1- und der schnellen Typ-2-Muskelfasern erkannt werden, die differenzialdiagnostisch relevant sind.

Schlüsselwörter

Neurogene Muskelatrophie · Denervationsatrophie · Neuromuskuläre Krankheiten · Selektive Fasertypenatrophie

Neurogenic muscular atrophy and selective fibre type atrophies. Leading cues in the biopsy diagnosis of neuromuscular disease

Abstract

Neurogenic muscular atrophy (NMA) is the most frequent diagnosis obtained from reading a muscle biopsy. It is characterized by specific histological changes which distinguish NMA from other important muscle pathologies including the primary myopathies such as the muscular dystrophies as well as the inflammatory muscle disorders. Within the group of denervation atrophies, NMAs due to motor neuron diseases are associated with particular histological patterns. The diagnosis of NMA in muscle biopsies requires special methods, mainly enzyme and immunohistochemistry, but also resin histology and in some cases electron microscopy.

Analysis of a combined muscle and sural nerve biopsy provides the opportunity to compare the extent of degeneration in the motor and sensory systems, respectively. Muscle fiber typing by enzyme and immunohistochemistry also leads to the detection of selective type 1 and type 2 muscle fiber atrophies which are relevant in the differential diagnosis of neuromuscular diseases.

Keywords

Neurogenic muscular atrophy · Denervation atrophy · Neuromuscular diseases · Selective fiber type atrophy

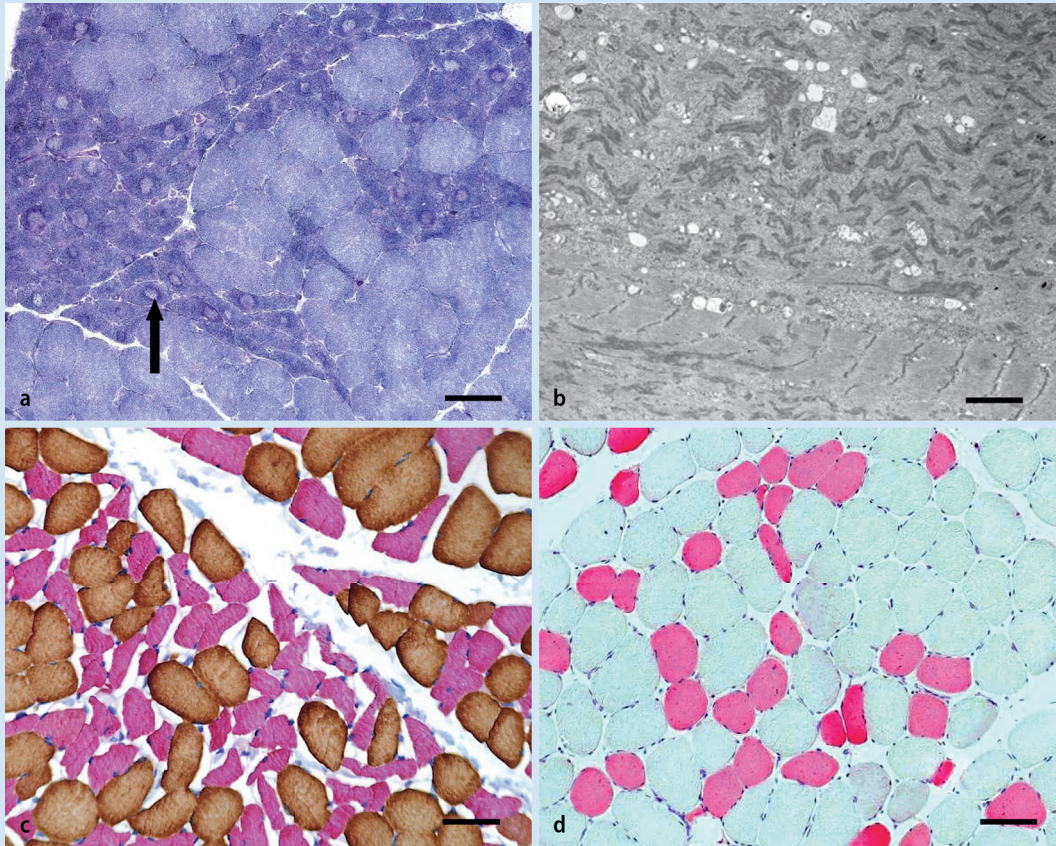


Abb. 2 ▲ **a** Neurogene Muskelatrophie mit gruppenförmiger Anordnung der teiltrophischen und atrophischen Muskelfasern und zahlreichen zielscheibenartigen Strukturveränderungen der Muskelfasern (Targets, *Pfeil*; Kryostatchnitt, NADH-Enzymhistochemie, Maßstab: 60 µm). **b** Elektronenmikroskopisch lassen sich die Targets als fokale Degeneration der Myofibrillenstruktur mit zopf- und wellenförmiger Ausziehung der (*dunklen*) Z-Streifen identifizieren (Kunstharzultradünnschnitt, Maßstab: 2,0 µm). **c** Muskelfasertypendisproportion: Die Typ-1-Fasern (*rot*) sind weit überwiegend teiltrophisch bis atrophisch, die Typ-2-Fasern (*braun*) zumeist großkalibrig bis hypertrophisch (Paraffinschnitt, Immunhistochemie mit 2 verschiedenen Antikörpern gegen fasertypenspezifische Myosin-Schwerketten-Isoformen, Maßstab: 60 µm). **d** Selektive inkomplette Atrophie der Typ-1-Muskelfasern (*rot*; Myosin-Schwerketten-Immunhistochemie, Maßstab: 60 µm)

kationen die Abgrenzung einer Motoneuronenerkrankung von einer primären Muskelerkrankung (Myopathie bzw. Muskeldystrophie) sowie einer entzündlichen Myopathie, vor allem einer Poly- und Einschlusskörpermyositis und einer Vaskulitis mit Muskelbeteiligung.

Kombinierte Muskel-Nerv-Biopsie

Bei der Abgrenzung einer Motoneuronenerkrankung von einer sensomotorischen Neuropathie kann eine kombinierte Biopsie eines betroffenen Muskels und des bei den meisten Menschen rein sensiblen N. suralis sinnvoll sein. Das für ALS typische Muster in diesen Biopaten ist die ausgeprägte, rasch progrediente Denervationsatrophie im Muskel bei allenfalls geringgradiger Neuropathie im

N. suralis. Letztere wird als Zeichen einer „Nebenlokalisierung“ der Neurodegeneration im sensorischen System angesehen.

Kombinierte Muskel-Nerv-Biopsien sind zudem effektiver in der Detektion von Vaskulitiden: Mit der Kombination dieser beiden Biopsien lässt sich die Quote an histologisch nachgewiesenen Gefäßentzündungen erheblich erhöhen [6].

Neuromyopathien

Etliche Krankheiten können primär gleichzeitig sowohl den peripheren Nerven als auch die Skelettmuskulatur befallen. Dazu zählen Gefäßerkrankungen wie die Vaskulitiden (s. oben), andere Entzündungen wie die Sarkoidose [7], die Amyloidosen und bestimmte Erbkrankheiten.

Als Beispiel sei hier die Glykogenose Typ IV genannt: Bedingt durch einen Defekt im Glykogen-Branching-Enzym lassen sich die charakteristischen Polyglukosankörper sowohl in Axonen einer N.-suralis-Biopsie als auch in Skelettmuskelfasern nachweisen [4, 11].

Bei etlichen neuromuskulären Erkrankungen entscheidet die Position der Mutation innerhalb des betroffenen Gens, ob eine primäre Neuropathie, eine Myopathie oder eine Kombination aus diesen beiden Phänotypen entsteht, wie z. B. bei Erkrankungen aufgrund von Mutationen im Lamin-A/C- [5] und Dynamin-2-Gen [2]. In diesen Fällen ist bei der Untersuchung der Muskelbiopate zu bedenken, dass die primär myopathischen Alterationen durch die Veränderungen aufgrund der Denervation einerseits überdeckt, an-

dererseits aber auch aggraviert werden können.

Myopathien mit begleitender neurogener Muskelatrophie

Bei bestimmten etablierten primär myopathischen Erkrankungen finden sich überzufällig häufig z. T. erhebliche neurogene Muskelfaserveränderungen. Diese können zu Fehldiagnosen Anlass geben, falls dieser Aspekt nicht in Betracht gezogen wird.

Zu diesen Entitäten zählen u. a. die fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie (FSHD) und die im myopathologischen Eingangsgut häufig vertretene Einschlusskörpermyositis.

Selektive oder bevorzugte Atrophien bestimmter Muskelfasertypen

Die selektive Atrophie der „schnellen“ Typ-2-Muskelfasern stellt einen sehr häufigen Befund im muskelbiptischen Untersuchungsgut dar. Sie wird u. a. bei muskulärer Inaktivität bzw. Immobilisation oder Kachexie, aber auch bei unbehandelten Gefäß-Bindegewebs-Erkrankungen einschließlich Vaskulitiden und Myositiden sowie in frühen Stadien von Motoneuronerkrankungen (s. oben) beobachtet. Praktisch relevant ist die Beobachtung, dass sie in Fällen von Polymyalgia rheumatica besonders ausgeprägt sein kann und oft auch den einzig wegweisenden muskelbiptischen Befund darstellt.

Eine selektive Atrophie der „langsamen“, mitochondrienreichen Typ-1-Muskelfasern (■ **Abb. 2 d**) wird bei etlichen Myopathieförmungen gefunden, darunter besonders deutlich und charakteristisch bei der myotonischen Dystrophie.

Eine Kombination aus Atrophie der Typ-1-Muskelfasern und großkalibrigen bis hypertrophischen Typ-2-Muskelfasern wird als Fasertypendisproportion (■ **Abb. 2 c**) bezeichnet. Diese findet sich u. a. im Rahmen einer eigenständigen Myopathieentität, der kongenitalen Fasertypendisproportion, sowie in Frühstadien weiterer Myopathien.

Fazit für die Praxis

Neurogene Muskelatrophien (Denervationsatrophien) sowie selektive Atrophien bestimmter Muskelfasertypen kommen sehr häufig in Muskelbiopsien vor. Ihre Abgrenzung von primären Myopathien bzw. Myositiden und anderen Prozessen sowie ihre nähere Charakterisierung sind diagnostisch wichtig, weil wegweisend für die Klassifikation der zugrundeliegenden Erkrankungen des neuromuskulären Systems. In nahezu allen Fällen sind zur Sicherung einer neurogenen Muskelatrophie Spezialmethoden, zumeist die Enzym- und Immunhistochemie, nicht selten auch die Semidünnschnitttechnik und die Elektronenmikroskopie, erforderlich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Weis
Institut für Neuropathologie,
Universitätsklinikum der RWTH
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
jweis@ukaachen.de

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

Literatur

1. Buonanno A, Cheng J, Venepally P et al (1998) Activity-dependent regulation of muscle genes: repressive and stimulatory effects of innervation. *Acta Physiol Scand* 163:517–526
2. Jeub M, Bitoun M, Guicheney P et al (2008) Dynamin 2-related centronuclear myopathy: clinical, histological and genetic aspects of further patients and review of the literature. *Clin Neuropathol* 27:430–438
3. Lie DC, Weis J (1998) GDNF expression is increased in denervated human skeletal muscle. *Neurosci Lett* 250:87–90
4. Nolte KW, Janecke AR, Vörgler M et al (2008) Congenital type IV glycogenosis: the spectrum of pleomorphic polyglucosan bodies in muscle, nerve, and spinal cord with two novel mutations in the GBE1 gene. *Acta Neuropathol* 116:491–506
5. Rankin J, Ellard S (2006) The laminopathies: a clinical review. *Clin Genet* 70:261–274
6. Schroder JM (1998) Recommendations for the examination of peripheral nerve biopsies. *Virchows Arch* 432:199–205
7. Vital A, Lagueny A, Ferrer X et al (2008) Sarcoid neuropathy: clinico-pathological study of 4 new cases and review of the literature. *Clin Neuropathol* 27:96–105
8. Weis J (1994) Jun, Fos, MyoD1, and myogenin proteins are increased in skeletal muscle fiber nuclei after denervation. *Acta Neuropathol (Berl)* 87:63–70
9. Weis J, Kaussen M, Calvo S, Buonanno A (2000) Denervation induces a rapid nuclear accumulation of MRF4 in mature myofibers. *Dev Dyn* 218:438–451

10. Weis J, Lie DC, Ragoss U et al (1998) Increased expression of CNTF receptor alpha in denervated human skeletal muscle. *J Neuropathol Exp Neurol* 57:850–857
11. Weis J, Schroder JM (1988) Adult polyglucosan body myopathy with subclinical peripheral neuropathy: case report and review of diseases associated with polyglucosan body accumulation. *Clin Neuropathol* 7:271–279
12. Weis J, Schroder JM (1989) Differential effects of nerve, muscle, and fat tissue on regenerating nerve fibers in vivo. *Muscle Nerve* 12:723–734