

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Neuropathologie

Prof. Dr. med. Markus Glatzel

„Zum diagnostischen Stellenwert der Muskelbiopsie bei neuromuskulären Erkrankungen“

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin an
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Christine Pfanzelt
aus Bremen

Hamburg 2010

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.07.2011**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. C. Hagel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. M. Glatzel

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. T. Magnus

1 Einleitung	5
1.1 Zielsetzung und Fragestellung.....	5
1.2 Epidemiologie.....	5
1.3 Klassifikation neuromuskulärer Erkrankungen	7
1.3.1 Progressive Muskeldystrophien	7
1.3.2 Kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten.....	7
1.3.3 Metabolische Myopathien	8
1.3.4 Myotone Dystrophien	8
1.3.5 Entzündliche Muskelerkrankungen	9
1.3.6 Myasthenia gravis und myasthene Syndrome	9
1.3.7 Hereditäre Neuropathien.....	10
1.3.8 Entzündliche Neuropathien	10
1.3.9 Spinale Muskelatrophien.....	11
1.3.10 Amyotrophe Lateralsklerose	11
1.3.11 Fibromyalgie	12
1.4 Diagnostische Untersuchungsmethoden.....	12
1.5 Die Muskelbiopsie/ Histologie.....	13
1.5.1 Obligate und fakultative Indikationen zur Durchführung einer Muskelbiopsie	14
1.5.1.1 Obligate Indikationen	14
1.5.1.2 Fakultative Indikationen	14
1.5.2 Kontraindikationen	14
1.5.3 Auswahl des Muskels und Zeitpunkt der Biopsie	15
1.5.4 Entnahmeprozedere	15
1.5.5 Gewebekonservierung: Paraffin, Kryokonservierung, Glutaraldehyd.....	16
1.5.5.1 Paraffinschnitte	18
1.5.5.2 Kryostatschnitte	19
1.5.5.3 Semidünn-Schnitte.....	19
1.5.5.4 Ultradünnschnitte/ Elektronenmikroskopie.....	19
1.5.5.5 Biochemische Studien	19
1.5.5.6 Molekulargenetische Studien.....	20
1.5.6 Risiken und Grenzen der Muskelbiopsie.....	21

2	Material und Methoden	22
2.1	Patientenkollektiv	22
2.2	Computersoftware	22
2.3	Datenerfassung	22
2.3.1	Patientendaten	22
2.3.2	Verschlagwortung	23
2.4	Arbeitsmethoden	24
2.4.1	Gruppeneinteilung nach klinischen und histologischen Gesichtspunkten	24
2.4.2	Übertragung in Excel und Codierung	25
2.5	Statistische Auswertung	25
2.5.1	Statistische Auswertung mit SPSS	25
2.5.2	Statistische Auswertung mit Excel und Access	26
2.5.2.1	Prävalenzen in Bezug auf die gesamten histologischen Angaben	26
2.5.2.2	Übereinstimmungen zwischen Klinik und Histologie	26
2.5.2.3	Analyse der Übereinstimmungen der Untergruppen	26
2.5.2.4	Analyse der Übereinstimmungen der myogenen Hauptgruppe	27
2.5.2.5	Untersuchungen bei Patienten mit mehrfach entnommenen Muskelproben	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	28
3.2	Prävalenzen verschiedener Erkrankungen	29
3.2.1	Prävalenzen der Hauptgruppen	29
3.2.2	Die Prävalenzen der Untergruppen	31
3.2.3	Prävalenzen in Bezug auf die gesamten histologischen Angaben	35
3.3	Vergleich klinischer und histologischer Diagnosen	37
3.3.1	Vergleich der ersten klinischen Angabe mit der ersten histologischen Hauptdiagnose	37
3.3.2	Gegenüberstellung der vollständigen klinischen und histologischen Befunde	38

Inhaltsverzeichnis

3.3.2.1	Übereinstimmungen innerhalb der Untergruppen neuromuskulärer Erkrankungen und deren Spezifikation.....	38
3.3.2.2	Übereinstimmungen und deren Spezifikation bei allgemein myogenen Veränderungen.....	43
3.4	Diagnostische Effizienz wiederholter Muskelbiopsien.....	44
3.4.1	Patienten mit zwei Muskelbiopsien	44
3.4.2	Patienten mit drei Muskelbiopsien	45
3.5	Wahl des biopsierten Muskels und Entnahmeintervalle bei mehrfachen Muskelbiopsien	47
3.5.1	Entnommene Muskeln	47
3.5.2	Zeitintervalle zwischen den Gewebeentnahmen.....	48
3.6	Diagnosehäufigkeiten in Bezug auf die befundenden Ärzte	49
4	Diskussion	50
4.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	50
4.2	Prävalenzen neuromuskulärer Erkrankungen.....	51
4.2.1	Vergleich der Quantität neurogener und myogener Befunde.....	51
4.2.2	Vergleich der Befundhäufigkeiten in den Untergruppen neuromuskulärer Erkrankungen	52
4.2.3	Prävalenzen neuromuskulärer Erkrankungen.....	52
4.3	Divergenzen zwischen klinischen und histologischen Diagnosen .	54
4.3.1	Vergleich der ersten klinischen Angabe mit der ersten histologischen Hauptdiagnose in Bezug auf die Hauptgruppen.....	54
4.3.2	Gegenüberstellung der vollständigen klinischen und histologischen Befunde.....	55
4.3.2.1	Übereinstimmungen in den Untergruppen neuromuskulärer Erkrankungen	55
4.3.2.2	Übereinstimmungen und deren Spezifizierungen bei allgemein myogenen und neurogenen Veränderungen.....	56
4.4	Diagnostische Effizienz wiederholter Muskelbiopsien.....	57
4.4.1	Patienten mit zwei Muskelbiopsien	57

Inhaltsverzeichnis

4.4.2	Patienten mit drei Muskelbiopsien	58
4.5	Entnommene Muskulatur	58
4.6	Diagnosehäufigkeiten in Bezug auf die befundenden Ärzte	59
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis	62
7	Anhang: Anamnesebogen neuromuskulärer Erkrankungen, Neurologie UKE.....	66
8	Abkürzungsverzeichnis	69
9	Danksagung	70
10	Lebenslauf	71
11	Eidesstattliche Versicherung.....	72

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

In der Literatur existiert eine Vielzahl von Angaben zur Häufigkeit neuromuskulärer Erkrankungen sowie zu der Indikation der Anfertigung einer Muskelbiopsie. Diese Angaben werden krankheitsbezogen und aus der Sicht der Klinik dargestellt. Die umgekehrte Perspektive, die Analyse von Diagnosehäufigkeiten in Muskelbiopsaten und deren Ergiebigkeit für die Diagnosestellung, wurde bisher noch nicht untersucht.

In dieser Arbeit sollen die Periodenprävalenzen von neuromuskulären Erkrankungen ermittelt werden, bei denen im Rahmen der Diagnostik eine Muskelbiopsie getätigt wird. Es soll untersucht werden in welchem Maße die Histologie weiterführende Informationen bringt, in Bezug auf die unterschiedlichen Erkrankungsgruppen. Die Stichprobe stammt aus der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und umfasst eine Zeitspanne von 23 Jahren.

1.2 Epidemiologie

Muskuläre Symptome wie Muskelschwäche und Muskelschmerzen sind in der Bevölkerung weit verbreitet. Zu unterscheiden sind primäre und sekundäre Myopathien (Dubowitz, 1985, zitiert in Chi et al. 1989). Erstgenannte umfassen progressive Muskeldystrophien (MD), entzündliche Myopathien, metabolische Erkrankungen und kongenitale Myopathien. Zu den sekundären Muskelerkrankungen gehören neurogene Atrophien. Diese sekundären Veränderungen sind zurückzuführen auf Erkrankungen von Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks oder auf Schäden peripherer Nerven.

Kapitel 1: Einleitung

Einen Überblick über die Prävalenzen neuromuskulärer Erkrankungen gibt die folgende Auflistung aus unterschiedlichen Arbeiten:

Tab. 1.01: Studien zur Prävalenz neuromuskulärer Erkrankungen

Neuromuskuläre Erkrankung	Prävalenz ($\times 10^{-6}$)	Quelle
Metabolische Myopathien		
Glykogenosen/ Glykolysedefekte	50 (nur GSD I)	(Ozen 2007)
Lipidmyopathien	100	(Reichmann et al. 2003)
Mitochondriopathien	100	(Rozwodowska et al. 2000)
Myoadenylat-Desaminase (MAD)-Mangel	20	(Reichmann et al. 2003)
Entzündliche Muskelerkrankungen		
Polymyositis (PM)	80 (DM+PM)	(De Vere u. Bradley 1975 in Zierz et al. 2003)
Dermatomyositis (DM)	10-60	(Danko et al. 2002)
Einschlusskörpermyositis (IBM)	4.9-9.3	(Flachenecker 2006)
Myasthenia Gravis (MG)	50	(Fleury und Tranchant 2008)
Entzündliche Neuropathien		
chron. Polyneuritis (CIDP)	10-20	(Lunemann et al. 2004)
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	50-70	(Distad et al. 2008)
Fibromyalgie	20-70	(Sumpton und Moulin 2008)

Für die erblich bedingten neuromuskulären Erkrankungen sind u.a. die Prävalenzen der höher frequenten Erkrankungen aus unterschiedlichen Arbeiten von Emery (1991) wie folgt zusammengefasst worden:

Tab. 1.02: Geschätzte Gesamtprävalenzen der häufigsten erblichen neuromuskulären Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung

Erbliche neuromuskuläre Erkrankungen	Prävalenz ($\times 10^{-6}$)
Muskeldystrophie (MD)	
Duchenne	32
Duchenne-ähnliche	5
Becker *	> 7
Fazio-skapulo-humerale (FSH)	20
Gliedergürteldystrophie (GG) *	< 40
Myotone Dystrophien	50
Kongenitale Myotonien	10
Spinale Muskelatrophien (SMA) II + III	12
Hereditäre motorisch-sensorische Neuropathien (HSMN)	100
Familiäre Motoneuronenerkrankung und MG	10
	Total 286

* Der Wert für die Becker Muskeldystrophie ist eine Unterschätzung und der für die Gliedergürteldystrophie eine Überschätzung (Emery 1991).

1.3 Klassifikation neuromuskulärer Erkrankungen

Die meisten Erkrankungen des Skelettmuskels werden durch genetische Defekte, abnorme Immunregulationen oder exogene Drogen und Toxine verursacht (Karpati 2002). Eine Literaturübersicht über die genetischen Defekte erblicher neuromuskulärer Erkrankungen findet sich im „Journal Neuromuscular disorders“ (2005).

1.3.1 Progressive Muskeldystrophien

Diese genetisch determinierten primär degenerativen Myopathien gehen mit muskulärer Schwäche und Atrophien einher. Neudecker und Zierz (2003) klassifizieren diese Erkrankungen in Dystrophinopathien (Typ Duchenne, Typ Becker-Kiener: lokalisiert auf Xp21 (Anderson 2002)), Kernhüllenmyopathien, Gliedergürteldystrophien (z.B.: FSH: 4q35 (Padberg 2002)), distale Myopathien (Typ Welander: 2p13 (Udd und Griggs 2001)) und kongenitale Muskeldystrophien (z.B.: mit primärem Laminin α 2-Mangel: 6q2 (Hoffman und Pegoraro 2002)).

Das Biopsat weist dystrophische Veränderungen auf, welche allerdings keine artdiagnostische Zuordnung erlauben. Mittels immunhistochemischer Untersuchungen sind Dystrophinopathien, Emerinopathien (die molekularen Mechanismen sind wenig nachvollzogen (Wheeler und Ellis 2008)), Sarkoglykanopathien (α -, β -, γ -, δ - und ϵ -Sarkoglykanopathie: 17q12-21, 4q12, 13q13, 5q33 und 7q21-22 (Hoffman 2002)), Dysferlinopathien (2p13 (Ho et al. 2002)), Caveolinopathien (3p25 (Ho und Brown 2002)) und kongenitale Muskeldystrophien differenzierbar. Die Immunoblotuntersuchungen ermöglichen zusätzlich den Nachweis von Dysferlinopathien bzw. Calpainopathien (15q15.1 (Journal Neuromuscular disorders (2005))).

1.3.2 Kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten

Definiert sind diese überwiegend genetisch bedingten Erkrankungen durch histologisch und elektronenmikroskopisch nachweisbare Strukturanomalien. Eine Klassifikation nach morphologischen Kriterien ergibt die Nemaline-Myopathie (überwiegend: Chromosom 2q21.2-22 (Goebel und Laing 2002)), die *central-core*-Myopathie (Chromosom 19q12-13.2 (Goebel 2002)), die myotubulären (Chromosom Xq28 (Carpenter 2002)) und zentronukleären Myopathien (verantwortliches Gen

Kapitel 1: Einleitung

unbekannt (Carpenter 2002)) und die Multi-/ Minicore-Myopathie (Genort nicht identifiziert (Goebel 2002)), sowie weitere seltene kongenitale Myopathien.

Die Muskelbiopsie mit anschließender histologischer, enzym- und immunhistologischer und elektronenmikroskopischer Aufarbeitung stellt den Goldstandard für die Diagnosestellung und Zuordnung zu den kongenitalen Myopathien dar, sie dient zum Ausschluss anderer neuromuskulärer Erkrankungen, insbesondere der Muskeldystrophien und myotonen Dystrophien sowie neurogener Prozesse (Wilichowski 2003).

1.3.3 Metabolische Myopathien

Zu differenzieren sind die primär metabolischen Myopathien aufgrund genetisch bedingter Störungen des Energiestoffwechsels von den sekundär metabolischen Myopathien, welche die muskuläre Manifestation einer extramuskulären metabolischen Erkrankung darstellen.

Zu den primär metabolischen Myopathien zählen die Glykogenosen und die Glykolyse-Defekte (GSD VIII: Chromosom Xq 12-13 u. 16q12-13, GSD V: Chromosom 11q13, GSD VII: Chromosom 1cen-q32, GSD IX: Chromosom Xq13, GSD X: Chromosom 7p13-12.3, GSD XI: Chromosom 11p15.4, GSD XIII: Chromosom 17pter-q11, GSD IV (α -Glukosidase): Chromosom 17q23-q25, GSD III: Chromosom 1p21, GSD IV (Brancher): Chromosom 3p12, GSD XII: Chromosom 16q22-24, GSD XIV: Chromosom 12p13, Lafora disease: Chromosom 6q (Di Mauro 2007)), die Defekte der Fettsäure- β -Oxidation (Lipidmyopathien: u.a. Carnitin Palmitoyltransferase II: Chromosom 1p32 (Burr et al. 2008)), mitochondriale Myopathien (Chromosom 4q34-35, 10q24 und 15q25 (Scarlato und Comi 2002)) und verschiedene Einzelerkrankungen (MAD-Mangel: Chromosom 1p13-p21 (Gross 1994)).

Die Muskelbiopsie kann zum Beispiel bei den Mitochondriopathien die charakteristischen „*ragged red fibres*“ in der Trichrom-Gomori-Färbung zeigen (Reichmann et al. 2003).

1.3.4 Myotone Dystrophien

Diese genetisch bedingten Multisystemerkrankungen sind charakterisiert durch eine Myotonie, eine Muskelschwäche und -atrophie, Katarakte, Herzrhythmusstörungen, Hypogonadismus und andere extramuskuläre Manifestationen. Zu differenzieren sind

Kapitel 1: Einleitung

die myotone Dystrophie Typ 1 (DM 1/ Curschmann-Steinert-Erkrankung: 19q (Thornton 2002)), die proximale myotone Myopathie (Ricker-Syndrom) und die myotone Dystrophie Typ 2 (meist Chromosom 3q (Thornton 2002)).

Abzugrenzen sind die nicht dystrophen Myotonien, die auf einer genetisch bedingten Störung der muskulären Chloridkanäle (Myotonia congenita : Chromosom 7q (Heatwole und Moxley 2007)) oder Natriumkanäle (Paramyotonia congenita: Chromosom 17q23 (Heatwole und Moxley 2007)) beruhen und sich klinisch allein in einer myotonen Symptomatik äußern.

Myotone Erkrankungen erfordern in der Regel keine Biopsie (Gold 2003), dennoch kann eine Biopsie zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung von anderen Myopathien bzw. neurogenen Prozessen hilfreich sein (Schneider und Koch 2003).

1.3.5 Entzündliche Muskelerkrankungen

Die entzündlichen Muskelerkrankungen gehören zu den Autoimmunerkrankungen. Charakteristisch sind der Befall der quergestreiften Muskulatur sowie manchmal der Haut und der inneren Organe.

Entsprechend ihrer Ätiologie unterscheidet man:

- die nicht erregerbedingten Myositiden, deren Ätiologie noch unklar ist,
- die nicht erregerbedingten Myositiden, die sich im Rahmen von Autoimmunopathien präsentieren und
- die weit selteneren erregerbedingten Muskelentzündungen.

Die immunogenen entzündlichen Muskelerkrankungen werden in die Hauptgruppen Polymyositis, Dermatomyositis und Einschlusskörpermyositis unterteilt.

Die Befunde der Muskelbiopsie sichern die Diagnose dieser Hauptgruppen und dienen dem Ausschluss anderer neuromuskulärer Erkrankungen (Pongratz und Späth 2003).

1.3.6 Myasthenia gravis und myasthene Syndrome

Die Myasthenie ist eine seltene Autoimmunerkrankung der neuromuskulären Synapse. Zirkulierende Autoantikörper attackieren postsynaptische Ziele (in 80% der Fälle den Acetylcholinrezeptor an der neuromuskulären Endplatte) (Fleury und Tranchant 2008).

Für das Lambert-Eaton-Syndrom und die Neuromyotonie ist eine immunologisch gestörte Funktion von präsynaptischen Ionenkanälen ursächlich. Beim Lambert-

Kapitel 1: Einleitung

Eaton-Syndrom verursachen Antikörper gegen präsynaptische Calciumkanäle eine Störung der Transmitterfreisetzung an cholinergen Synapsen des motorischen und autonomen Nervensystems. Charakteristisch ist eine betonte Gliedergürtelschwäche mit autonomen Symptomen. 60 Prozent der Fälle treten im Rahmen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms auf.

Bei der Neuromyotonie ist die Funktion der präsynaptischen Kaliumkanäle gestört, die folgende erhöhte Transmitterfreisetzung äußert sich klinisch in einer gesteigerten muskulären Aktivität mit Muskelkrämpfen und -steifigkeit sowie vermehrtem Schwitzen.

Kongenitale Myastheniesyndrome mit angeborenen Defekten der neuromuskulären Signalübertragung wurden charakterisiert nach präsynaptischer, synaptischer und postsynaptischer Lokalisation des Defektes. Das klinische Bild dieser Erkrankungen ist uneinheitlich (Sieb et al. 2000).

1.3.7 Hereditäre Neuropathien

Es handelt sich hier um genetisch bedingte Polyneuropathien (PNP). Diese Erkrankungen der peripheren Nerven werden unterteilt in die hereditär motorisch-sensorischen Neuropathien (Charcot-Marie-Tooth-Disease 1: Chromosom 17p11.2 (Lee et al. 2008), HMSN IIB: Chromosom 3q21 (Auer-Grumbach 2008)), die hereditär sensiblen und autonomen Neuropathien (HSAN; Typ IA: Chromosom 9q22.1-q22.3, Typ IB: Chromosom 3p24-p22 (Auer-Grumbach 2008)), die familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP) (Transthyretin-bedingte FAP: Chromosom 18q11.2-q12.1 (Reilly 1998)), die peroxisomalen Defektsyndrome, und die Polyneuropathien bei Lipidosen.

Die Entnahme von Nerven- oder Muskelbiopsien ist bei diesen Erkrankungen heute zumeist nicht mehr notwendig, sie können durch genetische Untersuchungen oder Nachweise spezifischer Stoffwechseldefekte diagnostiziert werden (Neundörfer und Rautenstraß 2003).

1.3.8 Entzündliche Neuropathien

Klassifiziert werden die entzündlichen Neuropathien entsprechend ihrer Pathogenese. Die autoimmunen Neuropathien, zu denen das Guillain-Barré-Syndrom, die chronische Polyneuritis, die multifokale motorische Neuropathie und das Lewis-Sumner-Syndrom gehören, sind zu unterscheiden von den

paraproteinämischen und paraneoplastischen Neuropathien, den Neuropathien bei Kollagenosen und Vaskulitiden, sowie den Neuritiden bei infektiösen Erkrankungen. Histopathologisch sind beim Guillain-Barré-Syndrom im peripheren Nerven Entzündungszeichen nachweisbar. Für die Differentialdiagnose der CIDP ist daher eine Nervus suralis-Biopsie anzustreben (Marckmann et al. 2003).

Das Guillain-Barré-Syndrom ist vielfach mit infektiösen Erkrankungen (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*) und Impfungen assoziiert. Molekulare Mimikry und Wirtsanfälligkeit haben eine allgemeine Rolle in der Krankheitsgenese. Für die CIDP gibt es kaum Labornachweise einer antikörpervermittelten Genese, aber es gibt indirekte Beweise, dass diese Krankheit T-Zell vermittelt ist (Chitnis und Khoury 2003).

1.3.9 Spinale Muskelatrophien

Die spinalen Muskelatrophien sind erblich bedingt (Chromosom 5q13 (Sun et al. 2005)). Sie sind Resultat des Untergangs von Vorderhornzellen im Rückenmark und von motorischen Neuronen im Bereich der Hirnnervenkerne. Entsprechend ihres Manifestationsschwerpunktes werden proximale und distale Muskelatrophien differenziert, darüber hinaus gibt es spezielle Verteilungsmuster und Sonderformen. Bei der Mehrzahl aller spinalen Muskelatrophien (proximale SMA) basiert die Zuordnung auf dem typischen klinischen Bild, charakteristischen elektrophysiologischen und muskelbiptischen Befunden sowie normalen oder gering erhöhten Creatinkinase (CK)-Werten. Die histologischen Befunde können nicht als prognostisch wegweisend betrachtet werden, da sie wenig mit dem klinischen Bild korrelieren (Zerres et al. 2003).

1.3.10 Amyotrophe Lateralsklerose

Diese progressive degenerative Erkrankung des ersten und zweiten Motoneurons wird entsprechend epidemiologischer Kriterien in die sporadische ALS, die zu 90% auftritt, die familiäre ALS und die endemisch westpazifische Form eingeteilt (Dengler und Ludolph 2003).

Obwohl die ursächlichen Gene der meisten ALS-Fälle noch unbekannt sind, konnten kürzlich Mutationen in zwei Genen mit ähnlichen Funktionen nachgewiesen werden bei Patienten mit familiärer ALS (Chromosom 16 und 1 (Valdmanis et al. 2009)).

Kapitel 1: Einleitung

Eine Kombination von atrophischen Paresen, Faszikulationen mit einer Tonuserhöhung und enthemmte Eigenreflexe sind charakteristisch. Eine Biopsie ist nur in diagnostischen Zweifelsfällen notwendig (Dengler und Ludolph 2003).

1.3.11 Fibromyalgie

Bis heute sind Ätiologie und Pathogenese dieser nichtentzündlichen, rheumatischen Erkrankung mit großflächigem Schmerz des Bewegungsapparates ungeklärt. Diskutiert werden Störungen im Schmerz verarbeitenden System des zentralen Nervensystems.

Die Symptomatik der Fibromyalgie tritt auch sekundär bei anderen rheumatologischen Erkrankungen auf.

Der Klassifikation dienen die diagnostischen Kriterien des American College of Rheumatology, wonach ein großflächiger Schmerz, der die untere und obere, die linke und rechte Körperhälfte betrifft, mindestens drei Monate bestehen muss (Neeck 2003). Hinzu kommt eine erniedrigte Schmerzschwelle an so genannten Hauptschmerzpunkten.

Bislang konnte kein eindeutiges histomorphologisches Substrat im Muskel bei der Fibromyalgie identifiziert werden, die damit eine Ausschlussdiagnose darstellt (Neeck 2003).

1.4 Diagnostische Untersuchungsmethoden

Die Diagnostik von Muskelerkrankungen sollte in einer bestimmten Reihenfolge erfolgen, um wichtige Informationen nicht zu übersehen und andererseits unnötige, invasive sowie kostenintensive, diagnostische Untersuchungen zu vermeiden (Bayas und Gold 2003).

Die in der Diagnostik angewendeten Untersuchungsmethoden sind in Tabelle 1.03 entsprechend des Untersuchungsablaufs dargestellt (Gold 2003).

Tab. 1.03: Diagnostische Untersuchungsmethoden

Anamnese	Fachgebietsübergreifend, Familienanamnese
Klinische Untersuchung	Inspektion, Quantifizierung der Trophik sowie Muskelkraft
Apparative Diagnostik	Laborchemische Untersuchungen: CK, Myoglobinurie/ Rhabdomyolyse, Autoantikörper, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden: Elektromyographie (EMG), metabolische Tests Bildgebende Untersuchungen: Sonographie, Magnetresonanztomographie
Morphologische Untersuchungsverfahren	Muskelbiopsie
Biochemische Untersuchungen	Western-Blot
Molekulargenetische Untersuchungen	Polymerase-Kettenreaktion-Screening, Sequenzierung

Die Muskel-Magnetresonanztomographie (MRT) ist als nicht-invasive Methode in der Abklärung von Myopathien etabliert. Die MRT kann u.a. differentialdiagnostische Überlegungen lenken und die Festlegung geeigneter Biopsieorte erleichtern, darüber hinaus sind Therapiekontrollen und die Aufdeckung frühzeitiger präklinischer Muskelveränderungen bei prädisponierten Individuen möglich (Peters et al. 2008).

Die Muskelbiopsie zur Abklärung einer vermuteten Myopathie steht in der Regel am Ende der diagnostischen Schritte und stellt gleichzeitig auch die invasivste Untersuchungsmethode dar.

Genetischen Untersuchungen sollte eine Beratung, vorzugsweise durch ein humangenetisches Zentrum, vorangehen. Eine oft kostenintensive genetische Untersuchung sollte nur bei hochgradigem Verdacht erfolgen. In weniger klaren Fällen stellt man, u.a. auch im Hinblick auf differenzialdiagnostisch zu erwägende entzündliche Myopatien, die Muskelbiopsie vor die genetische Untersuchung (Bayas und Gold 2003).

1.5 Die Muskelbiopsie/ Histologie

Das Biopsat sollte erst nach vollständiger klinischer Untersuchung, nach der Entnahme von Blut- und Urintests und nach Formulierung einer vorläufigen Diagnose entnommen werden (Engel 1986).

1.5.1 Obligate und fakultative Indikationen zur Durchführung einer Muskelbiopsie

Nach Pongratz (1990) wird zwischen einer obligaten und einer fakultativen Indikation zur Entnahme bioptischen Materials unterschieden. Bei der Erstgenannten handelt es sich um klinische Verdachtsdiagnosen, welche ohne ergänzende bioptisch-morphologische Untersuchung des Muskels nicht ausreichend sicher diagnostiziert werden können. Bei den fakultativen Indikationen ist im Einzelfall zu entscheiden, inwieweit eine Muskelbiopsie diagnostisch oder differentialdiagnostisch von Bedeutung ist.

1.5.1.1 Obligate Indikationen

- Verdacht auf eine progressive dystrophische Myopathie
- Verdacht auf eine kongenitale Myopathie mit spezieller Strukturbesonderheit
- Verdacht auf eine metabolische Myopathie
- Verdacht auf eine entzündliche Muskelkrankheit
- Verdacht auf eine Mitaffektion des Muskels im Rahmen einer übergeordneten internistischen Erkrankung sofern die Diagnose nicht schon anderweitig untermauert ist
- Nicht einzuordnende Krankheitsbilder von Muskelschwäche oder belastungsabhängigen Muskelschwächen

1.5.1.2 Fakultative Indikationen

- Verdacht auf eine primär neurogene Systemerkrankung
- Internistische Erkrankung mit fakultativer Beteiligung des Muskels
- Störungen im Bereich der neuromuskulären Übertragung oder der Muskelfasermembran (myasthene und myotone Syndrome).

1.5.2 Kontraindikationen

Bei Erkrankungen, die mit ausreichender Sicherheit auch molekulargenetisch diagnostiziert werden können sowie ggf. zusätzlich Charakteristika wie eine positive Familienanamnese aufweisen, ist eine Muskelbiopsie oft nicht primär indiziert. Hierzu zählen u.a. myotone Erkrankungen, die FSH und X-chromosomale Dystrophien (Typ Becker und Duchenne). Auch bei einigen Muskeldystrophien können statt der Muskelbiopsie DNA und Protein aus Leukozyten (Emery-Dreifuss-Syndrom) oder

Kapitel 1: Einleitung

Stanzbiopsien aus der Haut (bei Merosin-Mangel) untersucht werden. Bei den Muskeldystrophien vom Typ Becker und Duchenne kann ebenfalls eine Hautbiopsie wegweisend sein (Bayas und Gold 2003).

1.5.3 Auswahl des Muskels und Zeitpunkt der Biopsie

Die Muskelentnahme ist ein invasiver Eingriff und liefert nur unter bestimmten Voraussetzungen ein Höchstmaß an möglichen Informationen. Für eine aussagekräftige Biopsie ist es optimal wenn ein Muskel in einem floriden Stadium der Erkrankung entnommen wird (Engel 1986).

Bei der Auswahl des Muskels und der zu biopsierenden Lokalisation können bildgebende Untersuchungen und die Elektrophysiologie hilfreich sein.

Bei der Biopsie werden Extremitätenmuskeln bevorzugt für die morphometrische Normwerte bekannt sind. Nach Gold (2003) sind das der M. biceps brachii und der M. deltoideus der oberen Extremität sowie der M. quadriceps femoris, der M. tibialis und der M. gastrocnemius der unteren Extremität.

Laut Engel (1986) werden für die Routinediagnostik der M. triceps, der M. biceps und der M. vastus lateralis genutzt. Wenn diese proximalen Muskeln schwer betroffen sind, oder nur distale Muskeln involviert sind, können der M. extensor carpi radialis oder der M. tibialis nützlich sein.

1.5.4 Entnahmeprozedere

Die Entnahme wird ab dem zwölften Lebensjahr in Lokalanästhesie durchgeführt, hierbei werden die Haut und das subkutane Gewebe infiltriert, jedoch keinesfalls der Muskel selbst, da der Skelettmuskel höchst irritabel und artefaktanfällig ist. Quetschung oder andere Verletzungen des Gewebes sollen vermieden werden.

Eine Allgemeinanästhesie wird nötig bei Patienten unter zwölf Jahren und bei interkostalen Biopsien.

Die den Muskel bedeckende Faszie wird parallel zum Muskelfaserverlauf inzidiert. Um Kauterartefakte zu vermeiden, wird das Ligieren der Blutgefäße der Elektrokoagulation vorgezogen. Wichtig ist, dass die Längsachse der Muskelstücke parallel zur Längsachse der Muskelfasern gewählt wird.

Für die Elektronenmikroskopie (EM) werden nur einige Milligramm Gewebe benötigt, für biochemische oder physiologische in vitro Studien braucht man hingegen größere

Kapitel 1: Einleitung

Proben. Im Institut für Neuropathologie (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) werden für Routineproben insgesamt 2-3 cm × 0,5 cm Durchmesser (Zylinder oder Streifen) notwendig, davon wird die Hälfte für Gefrierschnitte, 8 mm für Paraffinschnitte und 2 mm für die EM verwendet.

Um während der Fixierung die Länge konstant zu halten, kann man die Proben vor dem Herausschneiden an einen Applikator oder Zahnstocher binden. Schrumpfungartefakte werden so vermieden und die Orientierung der Längs- und Querschnittsdarstellung erleichtert.

Die perkutane Nadelbiopsie ist für ausgewählte Studien nützlich, allerdings bei manchen Muskeln nicht möglich, da die Länge der Probe vor der Entnahme nicht gehalten werden kann und die Probengröße vielfach nicht ausreichend ist (Engel 1986).

1.5.5 Gewebekonservierung: Paraffin, Kryokonservierung, Glutaraldehyd

Für die morphologische Diagnostik dienen histologische, histochemische, enzymhistochemische, immunhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungstechniken. Diese erfordern eine unmittelbar postoperative Gewebekonservierung. Hierzu zählt man die Kryokonservierung, unerlässlich für die Standardhistologie, die Histochemie und Enzymhistochemie sowie die Biochemie, die Fixierung in Glutaraldehyd für die Kunstharzeinbettung, welche für Semidünnschnitte und elektronenmikroskopische Untersuchungen nötig ist und die Paraffineinbettung in Formalin für Standardfärbungen und immunhistochemische Untersuchungen (Gold 2003).

Tab. 1.04: Färbungen, Reaktionen und Prozeduren in der Muskelbiopsie-Diagnostik

Gewebekonservierung	Färbung/ Reaktion/ Prozedur	Sichtbare Veränderungen
Paraffin	Hämatoxylin-Eosin, Trichrom	Verlust der Querstreifung, entzündliche Infiltrate und Veränderungen von Blutgefäßen, Aufweitung des Faserkaliberspektrums (Hyper- und Atrophien), Fibrose und Vakatfetteinlagerungen etc.
Kryokonservierung Routinefärbungen	Hämatoxylin-Eosin	s.o.
	Modifizierte Gomori-Trichrom	Intermyofibrilläres, membranöses Netzwerk aus Mitochondrien und Sarkoplasmatischem Retikulum
	Adenosintriphosphat (ATP)ase-Reaktion	Fasertypdifferenzierung
	Saure-Phosphatase	Vermehrte lysosomale Enzymaktivität
	<i>Periodic acid-Schiff (PAS)-Färbung, Oil Red O-Färbung</i>	Lipid- und Glykogengehalt der Fasern
	Störungen des oxidativen Stoffwechsel (Nikotinamidadenindinukleotid (NADH)-Dehydrogenase, Succinatdehydrogenase (SDH), Cytochrom-C-Oxidase etc.)	Der Besatz an Mitochondrien in den individuellen Fasern sowie Enzymdefekte
Kryokonservierung Zusätzliche Studien: Substanz- oder Strukturvisualisiert	PAS nach Diastase-Verdauung	Glycolipide, Muzine, Amylopektine
	Alcianblau und -gelb, basisches Fuchsin, Kresylviolett	Saure Muzine
	Kristallviolett, Toluidinblau, Kongorot, Siriusrot, Thioflavin-S	Amyloid
	Sudan Schwarz B	Neutrale Fette und Phospholipide
	Osmiumtetroxid- α -Naphthylamin-Reaktion	Phospholipide, neutrale Fette, Cholesterol
	Nilblau-Sulfat	Saure Lipide
	Plasma-Reaktion	Plasmalogene Phospholipide
	Saures Hematin	Cholinhaltige Phospholipide
	Perchlorsäure-Naphthoquinone	Cholesterolester
	Digitonin Methode	Freies Cholesterol
	Kossa Färbung, Alizarinrot	Kalkbildende Mineralien
	Glyoxal-bis-(2-hydroxyanil)	Ionisiertes Kalzium
	Kryokonservierung Zusätzliche Studien: Enzymzytochemische Lokalisation	α -Glyzerinphosphat-dehydrogenase, Laktatdehydrogenase, Katalase, Phosphofruktokinase (PFK), Adenosinmonophosphat (AMP)-Deaminase, alkalische Phosphatase, Carbonanhydrase, Acetylcholinesterase

Kapitel 1: Einleitung

Gewebekonservierung	Färbung/ Reaktion/ Prozedur	Sichtbare Veränderungen
Kryokonservierung Zusätzliche Studien: Immunlokalisation	Immunfärbungen	Dystrophin, α -, β -, δ - und γ -Sarkoglykane, β -Dystroglykan, Dysferlin, Caveolin-3, Emerin, α 2-Ketten von Laminin-2 (Merosin), β 1-Ketten verschiedener Laminine, Kollagen VI, Desmin, Plectin, α B-Krystallin, Prionprotein, endplattenassoziierte Proteine, T- und B-Zellen und Makrophagen Marker, unterschiedliche Komponenten der Komplementkaskade etc.
Semidünn-Schnitte	Ohne weitere Färbung mit Phasenoptik, oder mit der Hellfeldoptik nach Färbung mit Toluidinblau, Azur-B-Methylenblau o.a.	Struktur anomalies
Elektronenmikroskopie		Pathologische Reaktionen von Muskelfaserorganellen, Grenzen und Inhalte von Vakuolen, abnorme Einschlüsse (<i>fingerprint-bodies</i> , <i>nemaline rods</i> , konzentrische Laminarkörper etc.), pathologische Änderungen der Oberflächenmembran der Muskelfaser, die neuromuskuläre Synapse, intramuskuläre Nerven, kleine Blutgefäße, Vorkommnisse während zellvermittelter Muskelfaserverletzung
Western Blot Nach Engel (1986).		80-kDa Untereinheit des μ -Calpain

1.5.5.1 Paraffinschnitte

Die Vorteile der Paraffineinbettung sind, dass ein größerer Gewebekblock untersucht werden kann als bei den gefrorenen Proben und dass immunhistochemische Untersuchungen vielfach aussagekräftigere Ergebnisse bringen. Des Weiteren sind Paraffinblöcke leichter und günstiger zu lagern als gefrorene Muskelproben, welche im Gefrierschrank bei -70°C oder in einem Flüssigstickstoff-Eisschrank gelagert werden müssen (Engel 1986).

Kapitel 1: Einleitung

1.5.5.2 Kryostatschnitte

Der Nutzen gefrorener Schnitte ist, dass die Dimensionen der Muskelfasern dem ursprünglichen Zustand nahe sind. Die Mehrzahl der enzymhistochemischen Untersuchungen ist ausschließlich an nativem Gewebe möglich.

1.5.5.3 Semidünn-Schnitte

Die Semidünn-Schnitte liefern eine bessere Auflösung und Gewebekonservierung als Paraffinschnitte, sind aber ungeeignet für histochemische Studien, außer für die Lokalisation von PAS-reaktivem Material (Engel 1986).

1.5.5.4 Ultradünnschnitte/ Elektronenmikroskopie

Die Identifizierung und Charakterisierung einiger neuromuskulärer Erkrankungen ist durch den zusätzlichen Gebrauch des Elektronenmikroskops bei der Untersuchung des Muskelbiopsats möglich geworden (Engel 1986).

Besondere Bedeutung hat diese feinstrukturelle Analyse laut Pongratz (1990) bei den Myositiden, den Myopathien mit Strukturbesonderheiten, den Speicherkrankheiten und den mitochondrialen Myopathien.

Immunelektronenmikroskopische und elektronenzytochemische Studien werden bei der Ermittlung der autoimmunen Myasthenia gravis, der kongenitalen myasthenischen Syndrome, der myofibrillären Myopathien und der entzündlichen Myopathien angewendet.

1.5.5.5 Biochemische Studien

Da die biochemische Basis der meisten neuromuskulären Erkrankungen nach wie vor unbekannt ist, sind biochemische Studien nur in ausgewählten Einzelfällen anwendbar. Die direkte Messung des Muskelfetts oder des Glykogengehalts, Strukturanalysen des Glykogens, die Bestimmung glykolytischer Enzyme oder Substrate, die Ermittlung der Anteile oder anderer Parameter mitochondrialer Atmung, die Analyse der Atmungsketten-Komplexe, die Ermittlung von Coenzym-Q-Werten und Cytochromspektren, die Bestimmung von Carnitin, Acylcarnitin, Carnitinpalmitoyltransferase und β -oxidativen Enzymen sind Beispiele der biochemischen Verfahren, die bei der Diagnose metabolischer Myopathien angewendet werden (Engel 1986).

Kapitel 1: Einleitung

Für die Immunoblotanalyse werden Extrakte kleiner Muskelmengen genutzt, welche die Elektrophorese durchlaufen, auf Nitrozellulosemembranen übertragen werden und mit geeignetem Antikörper immungefärbt werden. Dieses Verfahren ist besonders nützlich bei der Aufdeckung eines veränderten Molekulargewichts oder einer fehlenden Expression von Proteinen wie zum Beispiel Dystrophin, Dysferlin, Calpain-3-Telethonin und LAMP-2 (Engel 1986).

1.5.5.6 Molekulargenetische Studien

Kryokonserviertes, frisches Muskelgewebe ist eine beständige Quelle für molekulargenetische Studien. Für die In-situ-Hybridisierung können deparaffinisierte Paraffinschnitte eines formalinfixierten Muskels oder Kryoschnitte eines frischen Muskels postfixiert mit Formalin genutzt werden.

Tab. 1.05: Färbungen, Reaktionen und Prozeduren zur Aufdeckung bestimmter Veränderungen/ Krankheitsbilder

Routinediagnostik (Histochemie):	
Myofibrilläre ATPase	Uniforme Fasertypengruppierung; selektive Atrophie/ Hypertrophie; Fasertypenprädominanz; „unstrukturierte“ cores
SDH	Mitochondriale Anomalien, „ragged-red“ Fasern; <i>central cores</i> , <i>multicores</i> ; flockige Fasern; „moth-eaten“ fibers
Saure Phosphatase	Lysosomen-Verteilung; Überschuss an Ceroidlipofuszinose und Glykogenose Typ II; Makrophagen-Verteilung
PAS	Glykogenverteilung/ -speicherung; Ringfasern
Sudan Schwarz B oder <i>oil-red-o</i>	Lipidansammlung
Immunzytochemisches Protokoll für den Nachweis von Xp21-gekoppelten Muskeldystrophien:	
Dystrophin	Dystrophinverlust/ -abnahme
β-Spektrin	Membranintegrität; Membranverlust aufgrund von Nekrose
Utrophin (<i>dystrophin-related protein</i>)	Neuromuskuläre Synapsen im normalen Muskel; vermehrt in Fasern die eine massive Dystrophinabnahme aufweisen
<i>No primary antibody</i> -Kontrolle	Monitoring der Markierungs-Spezifität: Aufdeckung einer „Hintergrund“-Reaktion aufgrund unspezifischer Bindungen eines zweiten Antikörpers
Immunzytochemisches Protokoll für den Nachweis von entzündlichen Myopathien:	
Gesamt B-Zellen (CD22)	Ausgereifte B-Zellen, B-Zell-Vorläufer
T4-Zellen (CD4)	T-Helfer-Zellen, <i>major histocompatibility complex</i> (MHC)-II limitiert
T8-Zellen (CD8)	T-zytotoxische-/ Repressorzellen, MHC-I limitiert
Makrophagen (CD68)	Phagozytische Aktivität
MHC-I	Expression bei Myositiden, Fasernekrosen etc.
MHC-II	Darstellung von z.B. entzündlichen Infiltraten
<i>Membrane attack complex</i> (C5b-9)	Komplementvermittelte Membranlyse
<i>Ulex europaeus agglutinin-1</i> Lektin	Verteilung der Muskelkapillaren
Histochemische Techniken für die Ermittlung metabolischer Myopathien:	
Myophosphorylase	Glykogenose Typ V
PFK	Glykogenose Typ VII
Succinatdehydrogenase	Komplex-II-Mangel
Cytochrom-C-Oxidase	Komplex-IV-Mangel
AMP-Deaminase	Myoadenylat-Desaminase-Mangel
NADH-Tetrazolium-Reduktase (Johnson und Barron 1996)	Tubuläre Aggregate bei periodischer Lähmung, etc.

1.5.6 Risiken und Grenzen der Muskelbiopsie

Wenn die Indikationen geprüft sind, muss die Notwendigkeit einer Muskelbiopsie mit dem Patienten erörtert werden. Der Patient muss über die Risiken, die gewöhnlich minimal sind, die postoperativen Unannehmlichkeiten und den Nutzen der erhofften Informationen aufgeklärt werden (Engel 1986).

Das Verfahren der Muskelbiopsie ist relativ aufwendig und ihre Durchführung sollte nicht leichtfertig beschlossen werden. Die sorgfältige Durchführung der Muskelbiopsie durch Fachärzte ist Voraussetzung für eine adäquate Darstellung der Veränderungen.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die im Rahmen dieser Studie retrospektiv ausgewerteten Daten stammen aus Unterlagen der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Hierbei handelt es sich um Unterlagen über Muskelbiopsate von 2.836 Patienten, die in den Jahren 1982 bis einschließlich 2004 in der neurologischen Klinik untersucht wurden.

Das Patientenkollektiv bestand aus weiblichen und männlichen Patienten aller Altersklassen und unterschiedlicher Nationalitäten. Bei allen Patienten bestand klinisch der Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung, welcher zur Biopsie führte.

2.2 Computersoftware

Für die Erstellung einer Datenbank in der die klinischen und histologischen Befunde in Form von Schlagwörtern erfasst wurden (im Folgenden als Verschlagwortung bezeichnet), wurde das DOS-Programm Open Access 4 genutzt.

Diese Daten wurden zur Gruppeneinteilung und Codierung in Excel (Microsoft Excel 2004 für Mac, Version 11.0) übertragen.

Für die statistische Auswertung (Tabellen und Graphiken) wurden die Programme SPSS (Version 17), Excel (Microsoft Excel 2004 für Mac, Version 11.0) und Access (Microsoft Office Access 2003) in Gebrauch genommen.

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Patientendaten

Von jedem Patienten wurden, sofern in der klinischen Angabe vorhanden:

- der Name,
- das Geburtsdatum,
- das Geschlecht,
- Angaben zur genetischen Vorbelastung,
- klinische Angaben,
- der Creatinkinase-Wert,
- die Dauer der Erkrankung,

Kapitel 2: Material und Methoden

- das Biopsiedatum mit zugehöriger Biopsienummer,
- die Biopsienummer des Vorbefundes (bei Patienten mit mehr als einer Biopsie),
- histologische Angaben,
- der entnommene Muskel
- und der untersuchende Arzt erfasst.

Für die klinischen Angaben waren drei Felder, für die histologischen Diagnosen zwei und für deren nähere Beschreibung sechs Felder vorhanden.

2.3.2 Verschlagwortung

Mit der Intention vergleichbare Daten zu erhalten, wurden die klinischen und histologischen Befunde nach definierten Begriffen, welche bereits aufgrund vorangegangener Studien bestanden, verschlagwortet.

Die in den Patientenakten dokumentierte Menge an klinischen und histologischen Angaben variierte von Patient zu Patient, und in mehreren Fällen überstieg die Zahl der Angaben die Anzahl der Felder in der Datenbank. Hier wurden die aussagekräftigsten und spezifischsten Angaben bevorzugt.

Die Angaben waren oft sehr heterogen, so wurden zum Beispiel bei einem Patienten als klinische Diagnosen „Myopathie“ und „neurogener Prozess“ (Fallnummer der Neurologie (NL) 076/94) und bei einem weiteren Patienten „Muskeldystrophie“, „Amyotrophe Lateralsklerose“ und „proximale Paresen“ (NL 006/86) genannt. Auch die histologischen Befunde waren in einigen Fällen widersprüchlich, „granulomatöse Myositis“ und „keine Entzündung“ wurden zum Beispiel innerhalb eines histologischen Befundes genannt (NL 015/00).

Folgendes Zitat (NL 102/96) aus dem histologischen Befund eines Patienten verdeutlicht, wie vielfältig die Differentialdiagnosen in einigen Fällen in der Histologie waren:

Befund vom 02.10.1996:

„ Zusammenfassend wäre der Befund mit einer chronischen Myositis, auch im Sinne einer Einschlusskörpermyositis vereinbar. Eine Muskeldystrophie oder auch metabolische Myopathie mit sekundären und spezifischen entzündlichen Veränderungen kann jedoch aus der vorliegenden Biopsie nicht sicher ausgeschlossen werden.“

Aufgrund unterschiedlicher Untersucher bestand eine uneinheitliche Nomenklatur der histologischen Befunde, welche die Verschlagwortung erschwerte.

2.4 Arbeitsmethoden

2.4.1 Gruppeneinteilung nach klinischen und histologischen Gesichtspunkten

Bei der Gruppeneinteilung dienten die in der Literatur (Pongratz und Zierz 2003) beschriebenen Erkrankungsgruppen als Leitfaden, allerdings wurden nur diejenigen Erkrankungen aufgeführt, welche in unserem Patientenkollektiv vorkamen. Zunächst wurde eine Gruppeneinteilung nach klinischen Angaben durchgeführt, später wurden die histologischen Angaben ergänzt.

Nach Erfassung der Daten folgte für die statistische Auswertung eine Codierung der verschlagworteten Befunde mit vier- und fünfstelligen Nummern.

Die **vierstelligen** Nummern wurden den unspezifischen muskulären und neuromuskulären Befunden zugewiesen.

Den vier Hauptgruppen wurden die **fünfstelligen** 10.000er Nummern für die myogenen Erkrankungen, die 20.000er Nummern für die neurogenen Erkrankungen, die 30.000er Nummern für Erkrankungen des Zentralen Nervensystems und die 40.000er Nummern für die internistischen Erkrankungen zugeordnet.

Die weitere Unterteilung dieser Hauptgruppennummern mit 1.000er, 100er, Zehner und Einer Nummern beschrieb deren Untergruppen und spezifische Veränderungen. Hierbei wurde vor allem im Bereich der 1.000er Nummern auf eine Vergleichbarkeit zwischen den Hauptgruppen geachtet, so dass zum Beispiel die entzündlichen Erkrankungen immer durch die 4.000 erkennbar waren (4.000: myogene und neurogene entzündliche Veränderungen, 14.000: Myositis, 24.000: entzündliche Neuropathien etc.).

Die Nummern null bis drei stehen für „vereinbarer Befund“, „eingeschränkte Beurteilbarkeit“, „Negierung der Diagnose“ und „anderes Gewebe“.

Es ergab sich keine exakte Übereinstimmung mit der Klassifizierung in Lehrbüchern. Manche neuromuskuläre Erkrankungen waren in diesem Patientenkollektiv nicht enthalten, bei anderen gingen die klinischen Beschreibungen über die typischen Symptome bei neuromuskulären Erkrankungen hinaus.

Tab. 2.01: Gruppennummern neuromuskulärer Erkrankungen

Haupterkrankungsgruppen:	Untergruppen: (weitere Unterteilungen sind nicht aufgeführt)	Gruppennummern:
	Unspezifische, myogene und neurogene Veränderungen	1.000/ 2.000/ 4.000er
Myogene Veränderungen		10.000 bis 10.999
	Metabolische Myopathien	11.000 bis 11.999
	Kongen./ hered. Myopathien	12.000 bis 12.999
	MD	13.000 bis 13.999
	Myositis	14.000 bis 14.999
	Toxische Myopathie	15.000 bis 15.999
	Myasthenie	16.000 bis 16.999
	Fasziitis	17.000 bis 17.999
Neurogene Veränderungen		20.000 bis 20.999
	Metabolische/ toxische PNP	21.000 bis 21.999
	Hereditäre Neuropathien	22.000 bis 22.999
	SMA	23.000 bis 23.999
	Entzündliche Neuropathien	24.000 bis 24.999
	ALS	25.000 bis 25.999
	Fibromyalgie	26.000 bis 26.999

2.4.2 Übertragung in Excel und Codierung

Die Daten der Patienten wurden anonymisiert. Entsprechend der Gruppeneinteilung wurde für jeden klinischen und jeden histologischen Eintrag ein Code vergeben.

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Statistische Auswertung mit SPSS

Die Auswertungen mit dem Programm SPSS wurden von Prof. Hagel mit Assistenz der Promovendin im Institut der Neuropathologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Es wurden Einfachabfragen nach Anzahl, Alter und Geschlecht der Patienten durchgeführt und die Diagnosehäufigkeiten bei der ersten klinischen Angabe und der ersten histologischen Angabe in Bezug auf die vier Hauptgruppen und deren Untergruppen ermittelt. Des Weiteren wurden die ersten klinischen Angaben mit den ersten histologischen Angaben auf Konformität und Inkongruenz verglichen. Es wurde dargestellt, wie oft welcher Muskel entnommen wurde und wie sich die Diagnosehäufigkeiten in Bezug auf die verschiedenen Untersucher verhielten.

Bei Patienten mit mehreren Biopsienummern wurden alle Befunde eines Patienten unter einer Fallnummer der Neurologie zusammengefasst oder mehrere NL-Nummern (entsprechend der Anzahl der Befunde) für einen Patienten genutzt und

innerhalb dieser auf die anderen Befunde verwiesen, um einen späteren Vergleich zwischen Erst-, Zweit- und Drittbiopsat durchführen zu können.

2.5.2 Statistische Auswertung mit Excel und Access

2.5.2.1 Prävalenzen in Bezug auf die gesamten histologischen Angaben

Um die Prävalenzen neuromuskulärer Erkrankungen und ihrer Untergruppen, in Bezug auf die histologische Diagnostik des beschriebenen Patientenkollektivs, zu ermitteln, wurden alle histologischen Angaben der 2.836 Patienten untersucht. Die Ergebnisse der Zweit- und Drittbiopsien sowie die der Negativbefunde wurden hierfür von den Prävalenzergebnissen aller 2.996 Befunde abgezogen.

2.5.2.2 Übereinstimmungen zwischen Klinik und Histologie

In Excel wurden alle klinischen Angaben (drei Angaben) mit den dazugehörigen histologischen Angaben (acht Angaben, s. Tab. 2.02) verglichen, um die Anzahl der Übereinstimmungen der einzelnen Untergruppen (10.000er, 11.000er etc.) und die Anzahl der absoluten Übereinstimmungen (gleiche Nummer) zu errechnen.

Tab. 2.02: histologische Angaben

1. Angabe	3 beschreibende Begriffe	2. Angabe	3 beschreibende Begriffe
Myopathie	EMG myogen	Muskeldystrophie	Schultergürtel
	Muskelschwäche		Gliedergürteldystrophie
	Muskelschmerz		-

Tab. 2.02 beschreibt ein Beispiel für acht mögliche histologische Angaben, wobei zwei Angaben jeweils durch drei Begriffe spezifiziert werden.

2.5.2.3 Analyse der Übereinstimmungen der Untergruppen

Anschließend wurden die Tabellen in Microsoft Access übertragen. Hier wurde ein Filter angewendet, um nur die Fälle zu betrachten, bei denen eine Übereinstimmung der Untergruppen vorlag. Die auf diese Weise selektierten Datensätze wurden anschließend auf folgende Fragestellungen untersucht:

1. Wurde innerhalb der Untergruppe eine Spezifizierung der klinischen Angaben durch die Biopsie erreicht?
2. Wurde die gleiche Diagnose erstellt?

Kapitel 2: Material und Methoden

3. Waren die histologischen Angaben unspezifischer als die Klinik?
4. Gab es Hinweise auf andere Erkrankungen dieser Untergruppe?
5. Wurden die vorherigen klinischen Verdachtsdiagnosen negiert?

2.5.2.4 Analyse der Übereinstimmungen der myogenen Hauptgruppe

Für die allgemein myogenen Erkrankungen wurde die Spezifikation durch ihre Untergruppen (11.000er, 12.000er etc.) ermittelt.

2.5.2.5 Untersuchungen bei Patienten mit mehrfach entnommenen Muskelproben

Um die diagnostische Effizienz einer zweiten oder sogar dritten Biopsie zu überprüfen, wurden die Patientenfälle, in denen mehr als ein Biopsat entnommen wurde, herausgefiltert. Sie wurden in Bezug auf die erste histologische Angabe des ersten, zweiten und evtl. dritten Biopsats verglichen. Es wurde geprüft, ob in den einzelnen Fällen erst durch die zweite und evtl. dritte Biopsie ein Ergebnis zustande kam, die weiteren Biopsien eine Spezifizierung oder eine Bestätigung des Vorbefundes darstellten, oder einen weniger aussagekräftigen Befund lieferten. Es wurde ermittelt, ob die Folgebefunde Hinweise auf eine ähnliche oder sogar andere Erkrankung ergaben, oder ob sie keine weiteren Hinweise lieferten. Es wurden zudem die zeitlichen Abstände zwischen den Gewebeentnahmen ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Diese Studie umfasste 2.996 Befunde von 2.836 Patienten mit dem Verdacht auf eine neuromuskuläre Erkrankung. In 2.859 Befunden gab es eine Geschlechts- und Altersangabe (bei 1.199 Frauen und 1.660 Männern). Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern lag bei 1: 1,4. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der Entnahme des bioptischen Materials 53,35 Jahre bei den Frauen und 50,68 Jahre bei den Männern. Das Alter unseres Patientenguts umfasste eine Spannweite von zwei bis 86 Jahren (Abb. 3.01).

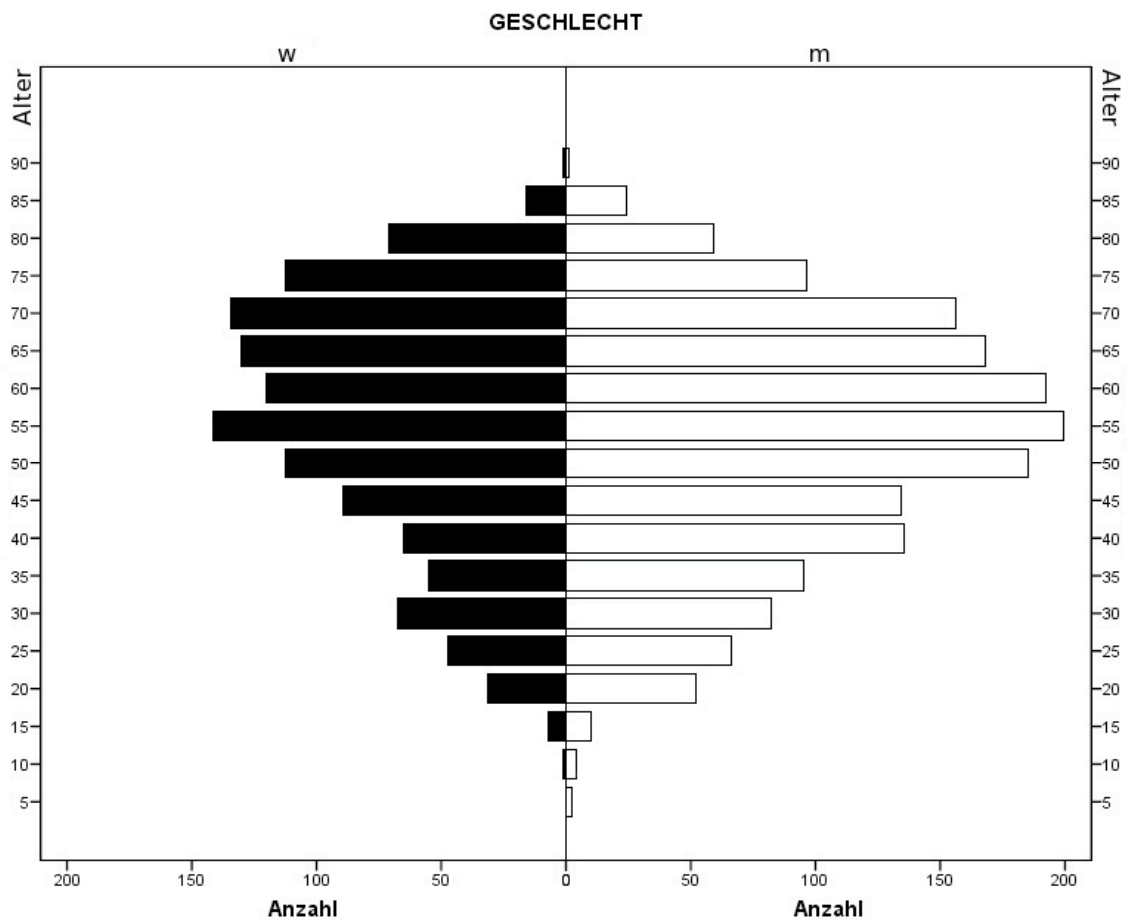


Abb. 3.01: Patientenverteilung nach Alter und Geschlecht

Die Aufschlüsselung der Geschlechterverteilung bzw. des mittleren Alters wurde in Tabelle 4.01 dargestellt.

3.2 Prävalenzen verschiedener Erkrankungen

3.2.1 Prävalenzen der Hauptgruppen

In der **klinischen Diagnostik** (erste klinische Angabe) gab es bei 137 Patienten keine Angabe. Bei 1.319 Patienten bestand der Verdacht auf eine myogene, bei 1.078 auf eine neurogene Erkrankung. Der Verdacht einer Erkrankung des Zentralen Nervensystems wurde in 75 Fällen geäußert, während der Verdacht auf innere Erkrankungen in 387 Fällen bestand.

Die **histologische Diagnostik** (erste histologische Angabe) ergab 494 Negativbefunde, die einen Ausschluss der klinischen Verdachtsdiagnose bedeuteten, und 121 Fälle ohne Angaben. In 78 Fällen wurden unspezifische deskriptive Veränderungen angegeben, bei 868 Patienten wurden myogene und bei 1.368 Patienten neurogene Veränderungen beschrieben. Erkrankungen des Zentralen Nervensystems wurden am Muskel selbstredend bei keinem Patienten diagnostiziert, auf innere Erkrankungen hingegen gab es in 67 Fällen Hinweise. Die genannten Ergebnisse beziehen sich jeweils auf 2.996 mögliche Angaben (Abb. 3.02).

Kapitel 3: Ergebnisse

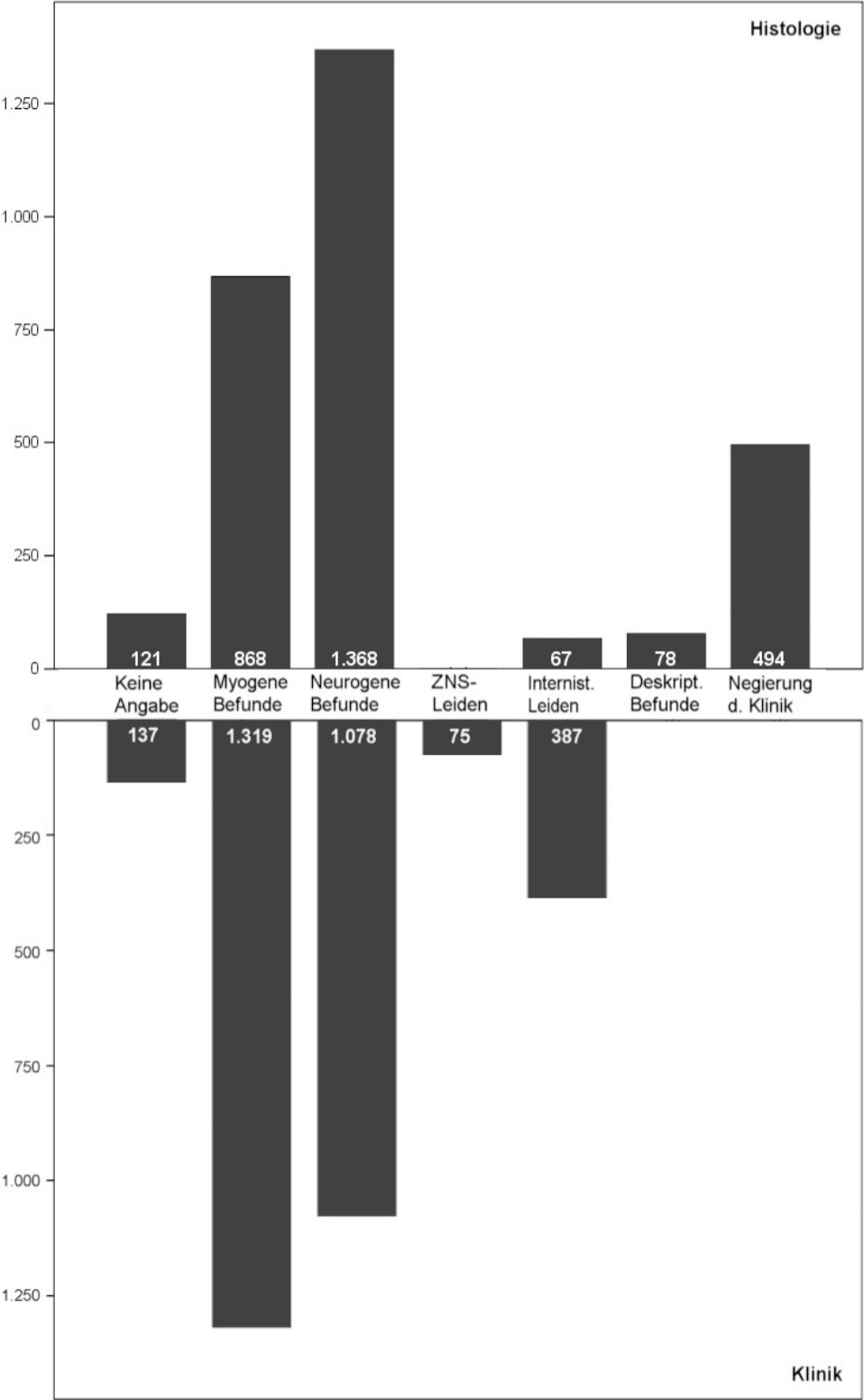


Abb. 3.02: Jeweilige Anzahl der Diagnosen in den Hauptgruppen in der Histologie und in der Klinik

3.2.2 Die Prävalenzen der Untergruppen

Das Verteilungsmuster der Erkrankungen in den verschiedenen Untergruppen der neuromuskulären und internistischen Erkrankungen sowie der Erkrankungen des Zentralen Nervensystems in der klinischen und histologischen Diagnostik (jeweils in Bezug auf die erste klinische/ histologische Angabe) geben Tabelle 3.01 sowie die Abbildungen 3.03 und 3.04 wieder.

Tab. 3.01: Fallzahlen in den Untergruppen in der klinischen Diagnostik (n = 2.859) und in der histologischen Diagnostik (n = 2.875)

Untergruppen:	Anzahl klinischen Angaben:	laut	% in Bezug auf 2.859 Angaben:	Anzahl nach histologischer Diagnose:	% in Bezug auf 2.873 Angaben:
Allgemein myogene Veränderungen:	553		19,3	603	21,0
Metabolische Myopathien	145		5,1	45	1,6
Kongenitale/ hereditäre M.	109		3,8	14	0,5
MD	134		4,7	31	1,1
Myositis	315		11,0	171	5,9
Toxische Myopathie	3		0,1	2	0,1
Myasthenie	59		2,1	--	--
Fasziitis	1		0,0	2	0,1
Allgemein neurogene Veränderungen:	589		20,6	1367	47,5
Metabolische/ toxische PNP	6		0,2	1	0,0
Hereditäre Neuropathien	19		0,7	--	--
SMA	69		2,4	--	--
Entzündliche Neuropathien	45		1,6	--	--
ALS	348		12,2	1	0,0
Fibromyalgie	2		0,1	--	--
Zentrales Nervensystem (ZNS) allgemein:	23		0,8	--	--
Auge	8		0,3	--	--
Lähmungen	16		0,6	--	--
Neurodegenerativ hereditär	18		0,6	--	--
Infektionen	1		0,0	--	--
Degenerative Wirbelsäulenleiden	1		0,0	--	--
Vaskuläre Erkrankungen	6		0,2	--	--
Demyelinisierende Erkrankungen	2		0,1	--	--
Allgemein internistische Erkrankungen:	3		0,1	--	--
Metabolische/ toxische Erkrankungen	11		0,4	--	--
Tumor	14		0,5	--	--
Kardiovaskuläre Erkrankungen	4		0,1	--	--
Entzündungen	335		11,7	66	2,3
Endokrine Erkrankungen	20		0,7	--	--
Unspezif. Veränderungen	--			564	19,6
Unspezif. entzündliche Veränderungen	--			8	0,3
Insgesamt:	2.859		100	2.875	100

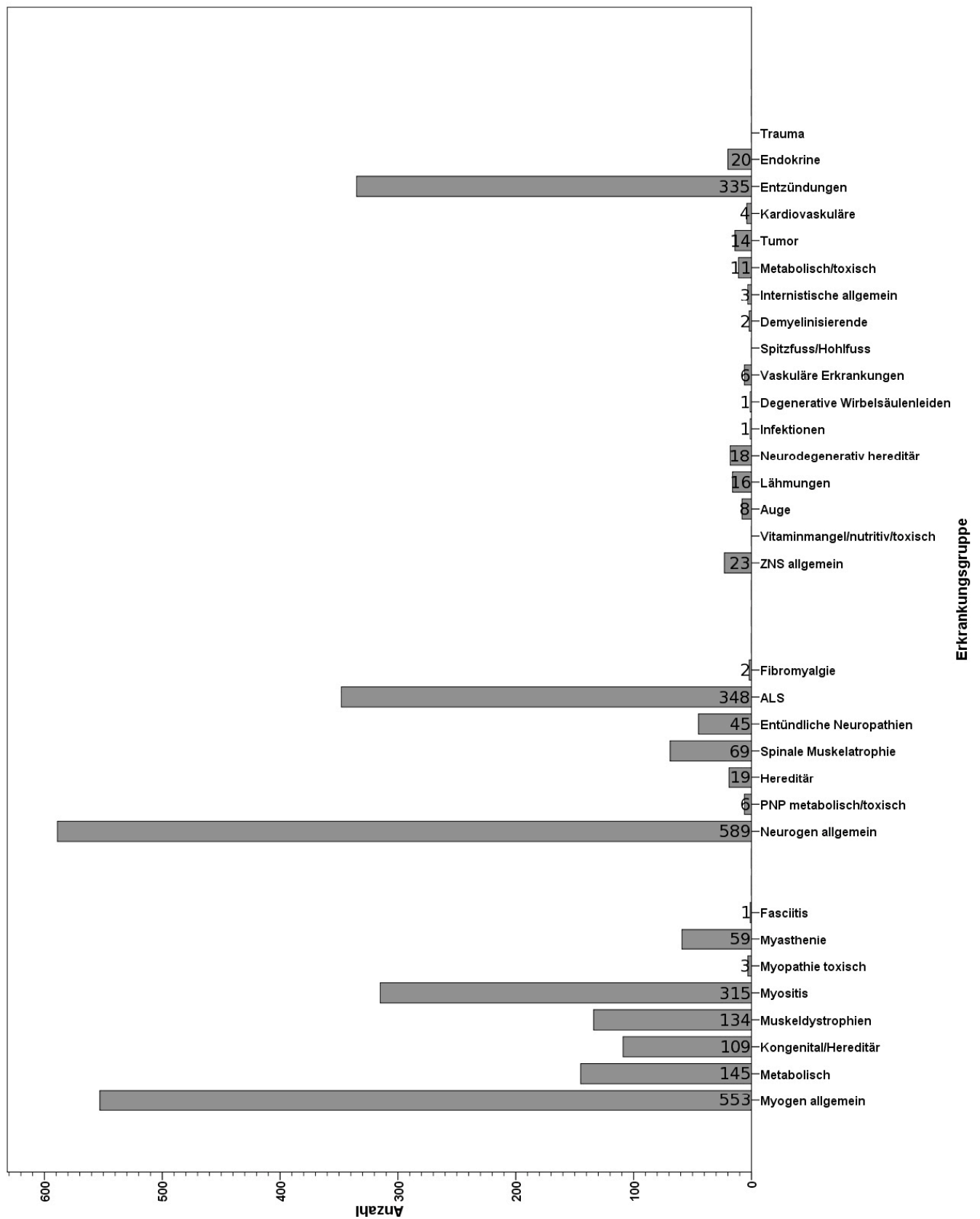


Abb. 3.03: Häufigkeiten der klinischen Diagnosen (n = 2.859)

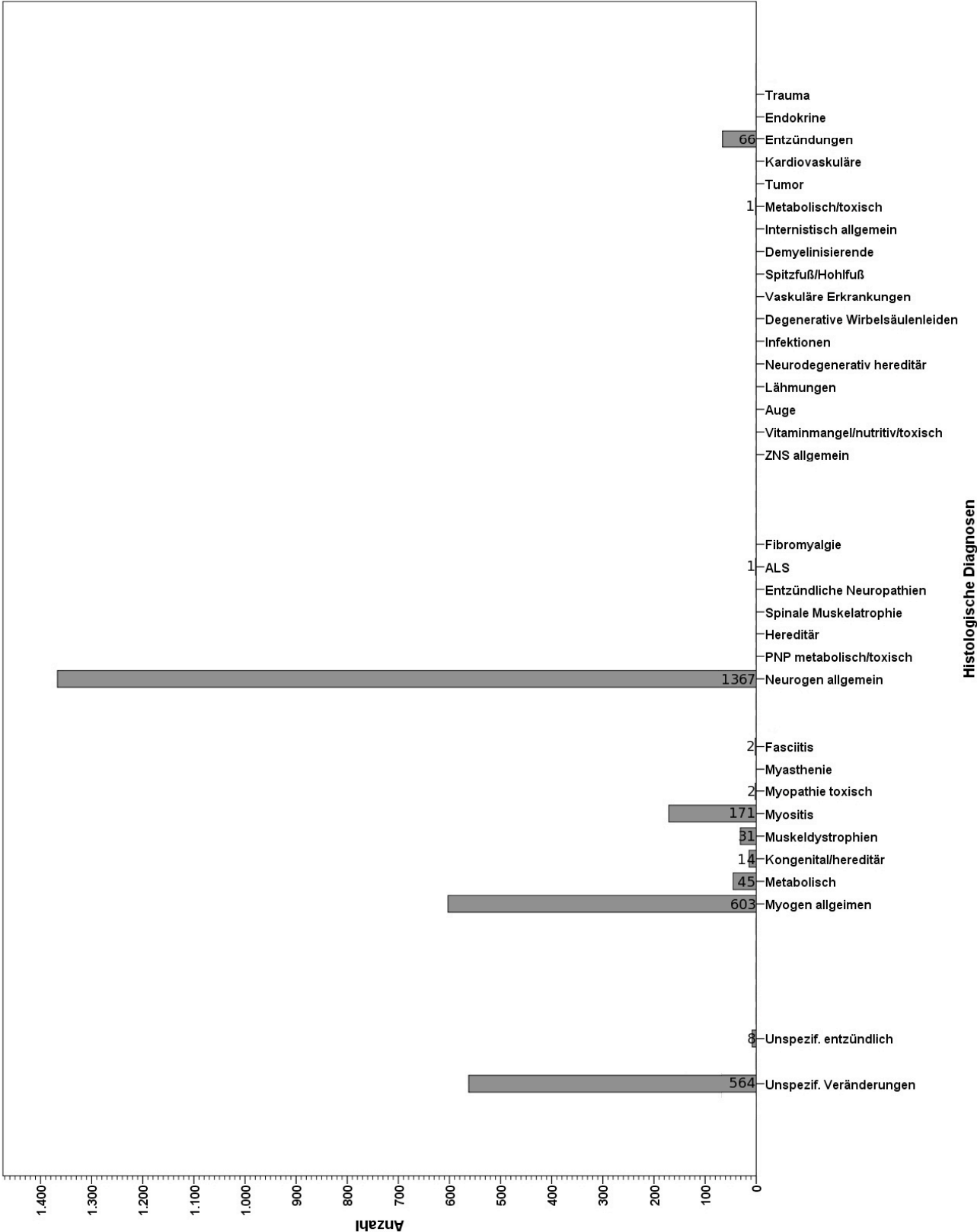


Abb. 3.04: Häufigkeiten der histologischen Diagnosen (n = 2.873)

3.2.3 Prävalenzen in Bezug auf die gesamten histologischen Angaben

Das Verteilungsmuster der Erkrankungen in den verschiedenen Untergruppen der neuromuskulären Erkrankungen in Bezug auf alle histologischen Abgaben ist in Abbildung 3.05 veranschaulicht.

Die bestehenden klinischen Befunde nahmen zweifelsohne Einfluss auf die Histologen, da die neurogenen Diagnosen aus dem Biopsat allein nicht ersichtlich sind.

Die dokumentierten Prävalenzen beziehen sich auf 2.836 Patientenfälle. Es wurden 2.720 histologische Diagnosen gestellt. Hier ist zu beachten, dass pro Patient mehr als nur eine Erkrankungsgruppe genannt werden konnte.

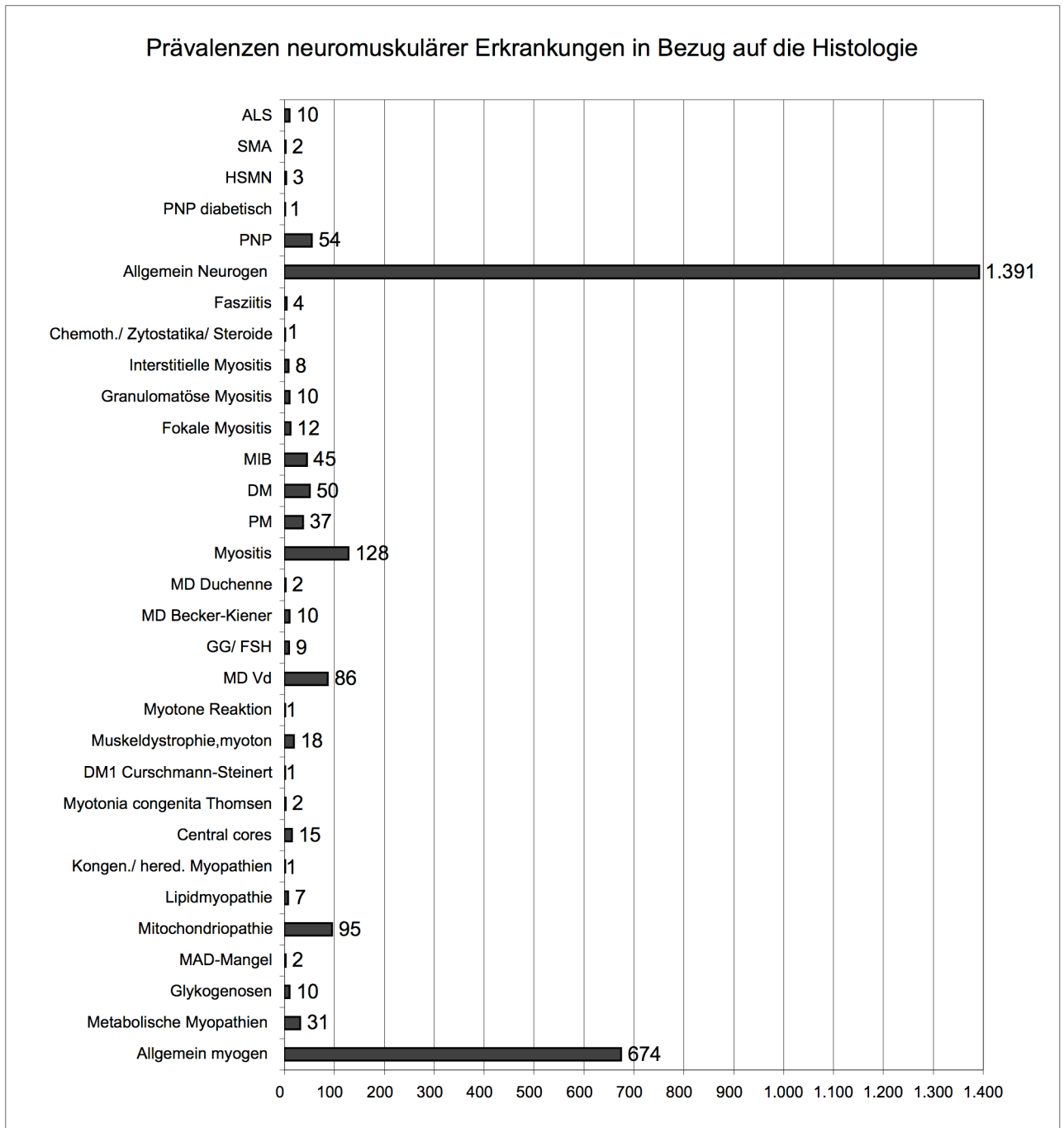


Abb. 3.05: Anzahl der neuromuskulären Erkrankungen in der gesamten histologischen Diagnostik (n = 2.836 Fällen)

3.3 Vergleich klinischer und histologischer Diagnosen

3.3.1 Vergleich der ersten klinischen Angabe mit der ersten histologischen Hauptdiagnose

Zum Vergleich der klinischen und histologischen Befunde wurden die jeweiligen ersten Angaben verglichen (s. Abb. 3.06).

Eine Bestätigung der Klinik mit der Histologie gab es in 1.574 Patientenfällen, 658 dieser Fälle betrafen die myogenen Erkrankungen und 878 Fälle die neurogenen Erkrankungen, der Verdacht auf eine innere Erkrankung wurde in 38 histologischen Befunden bestätigt. In 456 Fällen bestätigte sich der klinische Verdacht auf eine pathologische Veränderung in der Histologie nicht. Weitere widersprüchliche Angaben zwischen der Klinik und der Histologie gab es in 332 Patientenfällen, hier standen sich die myogenen und neurogenen Diagnosen gegenüber. In 121 Fällen in denen klinisch keine Verdachtsdiagnose dokumentiert war, ergab die histologische Untersuchung richtungsweisende Befunde. In 106 Fällen mit einem beliebigen Befund in der Klinik fehlte in der Histologie eine Aussage. In 47 Fällen in denen die Klinik einen myogenen Verdacht äußerte blieb die Histologie allgemein beschreibend. In 259 Fällen, mit dem klinischen Verdacht auf eine internistische Erkrankung oder auf eine Erkrankung des Zentralnervensystems, ergaben sich in der Histologie neurogene oder myogene Diagnosen. Zudem wurden 83 Fälle mit anderen Kombinationen unter Sonstige zusammengefasst, 18 Fälle gingen vermutlich durch Fehleingaben bei der Rechnung verloren.

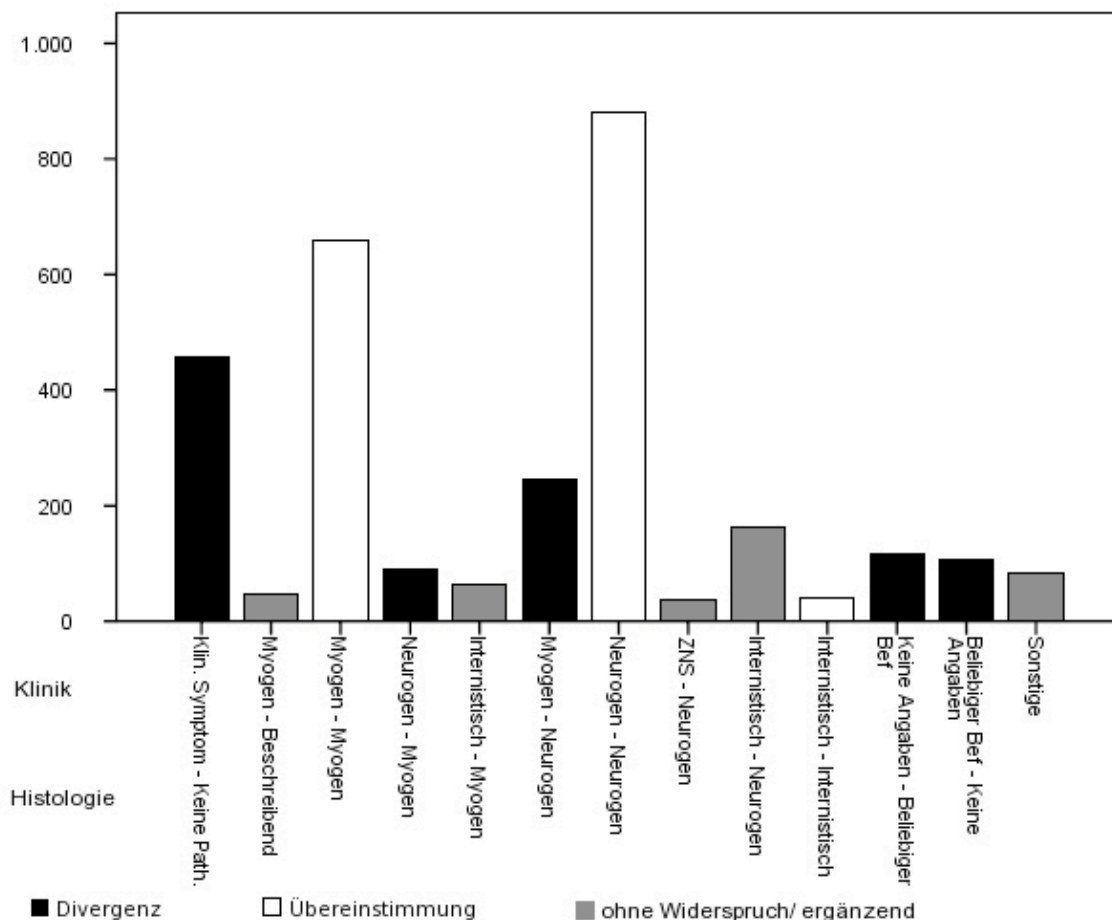


Abb. 3.06: Divergenzen und Übereinstimmungen zwischen der histologischen und klinischen Diagnostik

3.3.2 Gegenüberstellung der vollständigen klinischen und histologischen Befunde

3.3.2.1 Übereinstimmungen innerhalb der Untergruppen neuromuskulärer Erkrankungen und deren Spezifikation

Der Vergleich aller klinischen und histologischen Angaben ergab diejenigen Patientenfälle mit grober Übereinstimmung.

Ein Beispiel für eine grobe Übereinstimmung ist die klinische Angabe der Dermatomyositis (Code 14.200) und die histologische Angabe der Polymyositis (Code 14.100). Hier beschreibt die Histologie eine Erkrankung der gleichen Untergruppe, aber nicht genau die gleiche Erkrankung.

Kapitel 3: Ergebnisse

In 1.980 Fällen (66,1% aller Biopsien) waren grobe Übereinstimmungen zwischen der Klinik und der Histologie zu sehen. In 456 Fällen davon (23%; 15,2% aller Befunde) gaben die histologischen Befunde die, in der Klinik angegebenen, Erkrankungen zu 100% wieder.

Die groben Übereinstimmungen verteilten sich in 853 Fällen auf die allgemein neurogenen und in 359 Fällen auf die allgemein myogenen Veränderungen, welche unter 3.3.2.2 gesondert betrachtet werden. Bei den übrigen 768 Fällen ergab sich die in Abbildung 3.07 dargestellte prozentuale Verteilung der verschiedenen Übereinstimmungen (insg. 792 Übereinstimmungen, wobei in 24 Fällen zwei verschiedene Übereinstimmungen auftraten).

Von den Fällen mit grober Übereinstimmung (66,1%) fielen somit 43% (28,5% von 2.996 Befunden= der Gesamtbefundanzahl= Gbz) auf die allgemein neurogenen Erkrankungen und 18,1% (12% Gbz) auf die allgemein myogenen Erkrankungen. Die anderen 38,8% (768 Fälle, 25,6% Gbz) sind bei den Untergruppen Amyotrophe Lateralsklerose, kongenitale/ hereditäre Myopathien, metabolische Myopathien, Muskeldystrophien, Myositiden, entzündliche Erkrankungen und Sonstige zu finden (s. Tab. 3.02).

Vor allem die Myositiden und die metabolischen Myopathien wurden durch die Biopsie entweder spezifiziert (Myositiden: 21,5%; metabolische Myopathien: 35,3%), bestätigt (20,4%; 10,9%) oder verneint (40,7%; 43,7%), neue Hinweise innerhalb der Untergruppe kamen weniger vor (4,1%; 5,9%). Bei den Myositiden gab es häufig auch unspezifischere Befunde (13,3%). Die allgemein entzündlichen Erkrankungen wurden vor allem verneint (61,3%) oder bestätigt (30,7%), erhielten aber auch neue Hinweise (7,7%). Die Muskeldystrophien erfuhren überwiegend absolute Übereinstimmungen (47,9%) oder unspezifischere histologische Befunde (28,8%). Von den kongenitalen/ hereditären Myopathien gab es nur 19 Fälle mit einer Übereinstimmung, davon fiel der Großteil auf eine absolute Übereinstimmung (47,4%) und auf neue Hinweise innerhalb der Untergruppe (36,8%). Die Prozentangaben dieses Abschnitts beziehen sich auf die Fallzahl mit Übereinstimmung der jeweiligen Erkrankung. Wie oben bereits erwähnt gab es in 24 Fällen zwei verschiedene Übereinstimmungen, daher ergeben die Prozentzahlen einer Krankheit insgesamt evtl. mehr als 100%.

Kapitel 3: Ergebnisse

Eine Prozentangabe der Übereinstimmungen (abzüglich der Verneinungen) der Untergruppen neuromuskulärer Erkrankungen in Bezug auf die Häufigkeit in der ersten klinische Angabe ist in Tabelle 3.02 dargestellt.

Ein Teil der absoluten Übereinstimmungen und ihre Verteilung auf die Untergruppen ist in Tabelle 3.02 aufgeführt (Insg. 215), die restlichen 241 Fälle sind in den groben Übereinstimmungen der allgemein neurogenen und myogenen Erkrankungen enthalten.

In einigen Fällen (24 von 768) gab es innerhalb eines Patientenfalls mehr als eine Übereinstimmungsart. Innerhalb des, in Tabelle 3.04 demonstrierten, Patientenfalls mit mehreren Übereinstimmungen, wird die spezifischere Klinikangabe (Dermatomyositis) mit der Histologie verglichen, es liegt eine absolute Übereinstimmung, eine Spezifizierung und eine Verneinung einer anderen gleichspezifischen Verdachtsdiagnose der gleichen Untergruppe vor. Hier werden die beiden letztgenannten Übereinstimmungen gewertet. Die absolute Übereinstimmung fällt in diesem Fall heraus, da die Spezifizierung mehr Informationen erbringt.

Die Übereinstimmungen in der Gruppe der Myositis wurden zusätzlich anhand ihrer Untergruppen Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlusskörpermyositis etc. genauer betrachtet (Abb. 3.08). Zusätzlich wurde betrachtet, wie oft der Befund einer allgemein entzündlichen Veränderung vorlag. Im Folgenden werden die dominierenden Konformitäten der insgesamt 270 Übereinstimmungen genannt.

In der klinischen Diagnostik gab es den Verdacht der Myositis sowie spezifischere Verdachte der Polymyositis und der Dermatomyositis. Die Verdachte der Myositis wurden mit der Histologie am häufigsten verneint (70 Fälle und 5 Fälle mit der Negierung einer spezifischeren Erkrankung), bestätigt (36 Fälle) und oft spezifiziert (31 Fälle). Die Spezifikation erfolgte mit den Diagnosen Polymyositis (8 Fälle), dem Befund der perifaszikulären/ subfaszialen Atrophie (9 Fälle), typisch für eine Dermatomyositis und dem Befund der „*rimmed vacuoles*“ (9 Fälle) typisch für eine Einschlusskörpermyositis. In fünf Fällen wurde der Verdacht der Myositis mit einer granulomatösen Myositis spezifiziert.

Kapitel 3: Ergebnisse

Der klinische Verdacht der Polymyositis wurde durch die Histologie verneint (14 Fälle mit der Verneinung einer unspezifischeren Diagnose), unspezifischer mit der Diagnose einer Myositis (13 Fälle) und bestätigt (11 Fälle). Die Verdachte einer Dermatomyositis wurden am häufigsten unspezifischer durch die Diagnose der Myositis (14 Fälle), aber auch oft spezifiziert mit dem typischen Befund der „perifaszikulären/ subfaszialen Atrophie“ (11 Fälle). Eine Bestätigung gab es in sieben Fällen und eine Negierung einer unspezifischeren Erkrankung, also auch der Dermatomyositis, in sechs Fällen.

Zusätzlich zu diesen Übereinstimmungen gab es in 141 der 270 Fälle den unspezifischen Befund einer entzündlichen Veränderung.

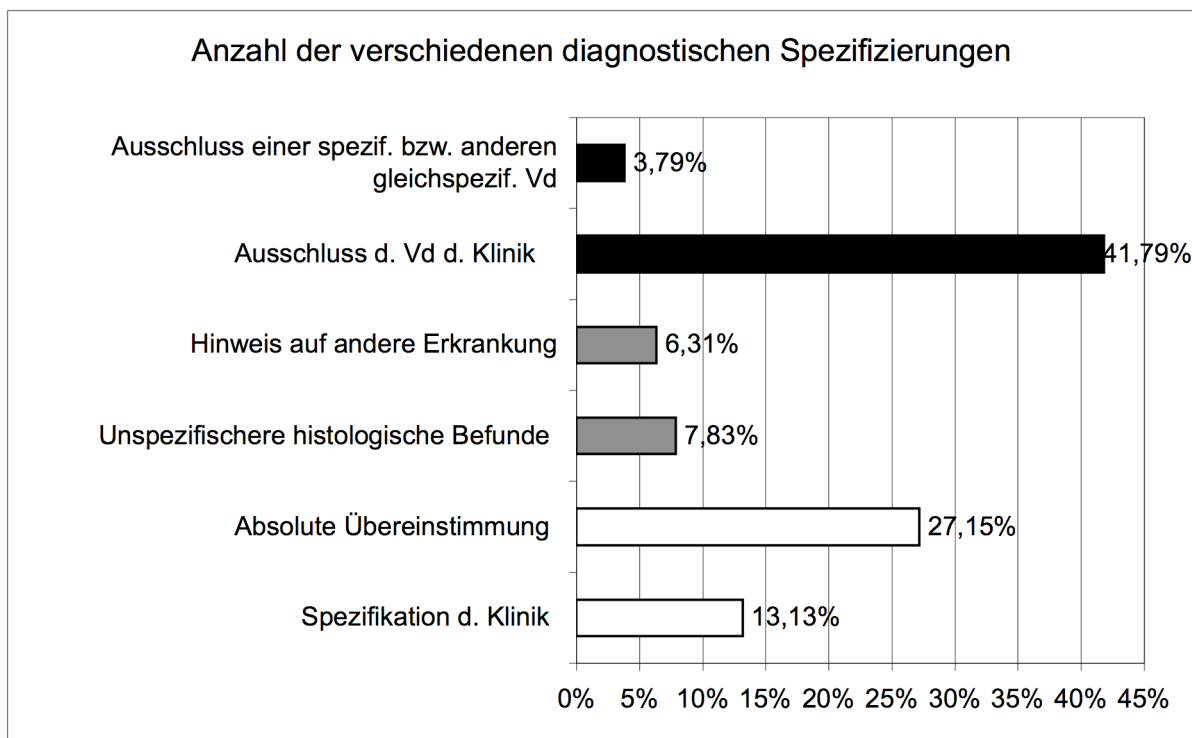


Abb. 3.07: Prozentuale Angabe der diagnostischen Spezifizierungen der Untergruppen neuromuskulärer Erkrankungen (n = 792)

Tab. 3.02: Anzahl der Übereinstimmungen zwischen Klinik und Histologie bei neuromuskulären Erkrankungen

	Spezif. d. Klinik	absolute Übereinstimmung	Unspezifischere histologische Befunde	Neue Hinweise	Verneinung der Klinik	Verneinung einer spezifischeren bzw. anderen gleichspezifischen Vd.	Fallzahl mit Übereinstimmung der jeweiligen Erkrankung	Anzahl in der ersten klinischen Angabe	% der Übereinstimmungen in Bezug auf die 1. klinische Angabe
ALS	-	8	-	-	-	-	8	348	2,3
Kongen/hered Myop.	1	9	-	7	2	-	19	109	15,6
Metab. Myop.	42	13	5	7	47	5	119	145	46,2
MD	2	35	21	2	-	13	73	134	44,78
Myositis	58	55	36	11	102	8	270	315	50,79
Entz. Erkrankung	1	92	-	23	180	4	300	335	34,63
Sonstige	-	3	-	-	-	-	3	-	-
Insg.	104	215	62	50	331	30	n = 792	-	-

Tab. 3.03: Beispiele für verschiedene Verneinungen der Klinik durch die Histologie

Klinische Angabe/ Code	Histologische Angabe/ Code	Art der Verneinung
DM/ 14.200	keine DM/ 14.202	Einfache Verneinung
MD/ 13.000	keine GG/ 13.102	Verneinung einer spezifischeren Vd.
Einschlusskörper (IBM)/ 14.310	keine „rimmed vacuoles“/ 14.322	Verneinung einer anderen gleichspezifischen Vd. der gleichen Untergruppe

Vd.: Verdachtsdiagnose

Tab. 3.04: Beispiele für mehrere Übereinstimmungen innerhalb eines Patientenfalls

Klinische Angaben/ Code	Histologische Angaben/ Code	Art der Übereinstimmung
1 DM/ 14.200	1 DM/ 14.200	Absolute Übereinstimmung
2 Myositis/ 14.000
3 -	4 Atrophie perifaszikulär/subfaszial/ 14.210	Spezifizierung der 1. klin. Angabe

	8 Keine IBM/ 14.302	Verneinung einer anderen gleichspezifischen Vd. der gleichen Untergruppe

Kapitel 3: Ergebnisse

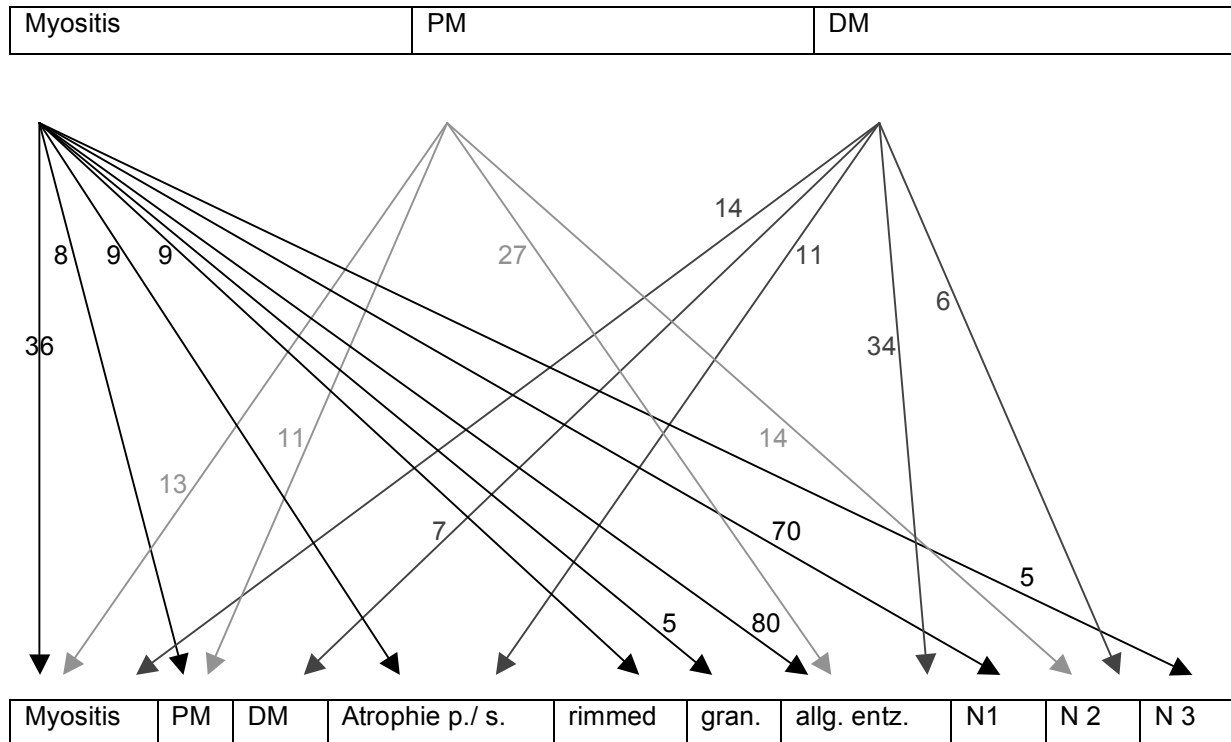


Abb. 3.08: Fallzahlen von insg. 263 Fällen mit Übereinstimmung innerhalb der Myositiden (Gruppen mit $n < 5$ nicht dargestellt)

Atrophie p./ s.; Atrophie perifaszikulär/ subfaszial
 Rimmed; *rinned vacuoles*
 Gran.; Granulomatöse Myositis
 Allg. entz.; Allgemeine Entzündungszeichen
 N1; Verneinung
 N2; Verneinung einer unspezifischeren Vd
 N3; Verneinung einer spezifischeren Vd

3.3.2.2 Übereinstimmungen und deren Spezifikation bei allgemein myogenen Veränderungen

Bei der Gruppe der „allgemein myogenen Veränderungen“ (10.000er Codes) wurde nicht nach einer Spezifikation innerhalb der gleichen Untergruppe (z.B.: 10.030 als Spezifizierung der 10.000) gesucht, da alle Angaben dieser Untergruppe unspezifisch waren. Hier wurde die Spezifikation innerhalb der Hauptgruppe durch die Untergruppen betrachtet, d.h. eine Spezifikation der 10.000er Codes ist zum Beispiel möglich durch die Untergruppe Myositis mit dem Code 14.000.

Eine solche Spezifikation der allgemein myogenen Veränderungen lag in 387 von 856 Fällen vor, davon wurden 175 durch die Untergruppe „Myositis“ spezifiziert, 108 durch die Untergruppe „metabolische Myopathien“, 84 durch die Untergruppe

„Muskeldystrophien“ und 20 durch die Untergruppe „kongenitale und hereditäre Myopathien“ (Abb. 3.09).

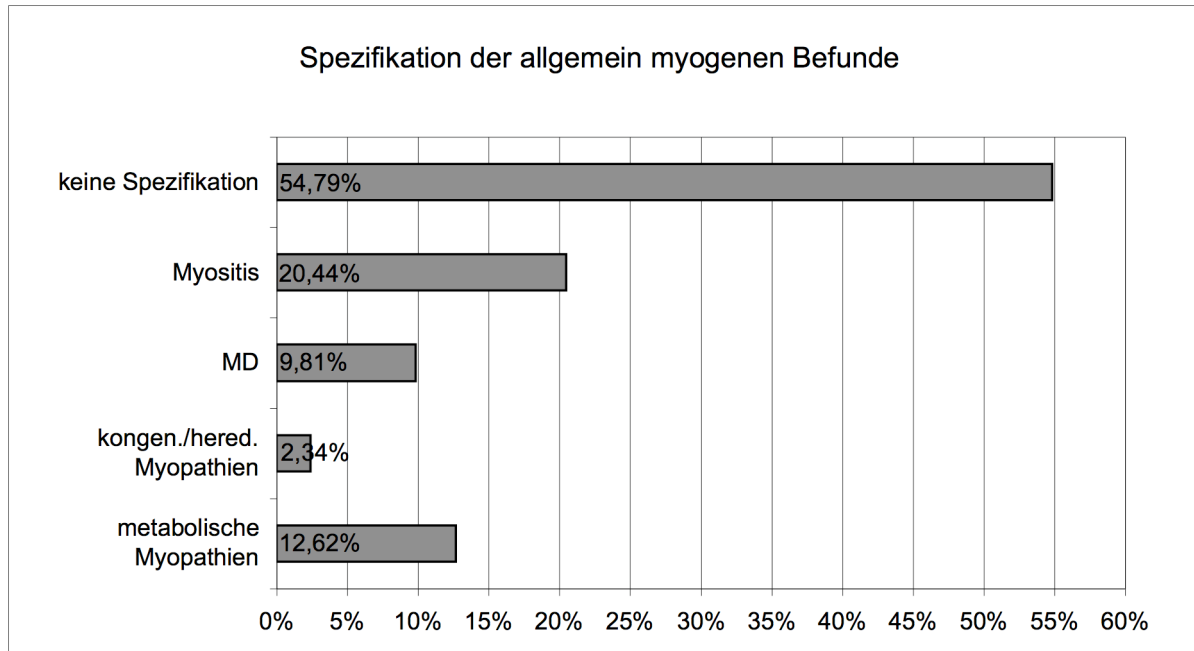


Abb. 3.09: Prozentuale Angabe der Spezifikationen der allgemein myogenen Befunde durch die Histologie, n = 856

3.4 Diagnostische Effizienz wiederholter Muskelbiopsien

In einigen Fällen wurden mehrere Biopsien pro Patient dokumentiert. Bei 152 ausgewerteten Patientenfällen wurden zwei und bei acht dieser Patientenfälle wurden drei Muskelproben entnommen. In diesen Fällen wurden die ersten histologischen Angaben der ersten und zweiten bzw. der ersten, zweiten und dritten Biopsie miteinander verglichen.

3.4.1 Patienten mit zwei Muskelbiopsien

In 17 Fällen ergab die zweite entnommene Probe ein erstes Ergebnis, d.h. die vorherige Biopsie hatte noch keinen Befund erbringen können. In 13 Fällen lag eine Spezifizierung des ersten Befundes vor, in drei Fällen davon innerhalb der Untergruppen und in 10 davon innerhalb der Hauptgruppen. In 67 Patientenfällen wurde der Vorbefund bestätigt. Unspezifischer war die zweite Biopsie in 12 Fällen, in

acht Fällen innerhalb der Untergruppen und in vier innerhalb der Hauptgruppen. Ein histologischer Befund, der die Erkrankung einer anderen Hauptgruppe hervorbrachte, kam 17mal vor. Bei 26 Patienten ergab die zweite histologische Untersuchung kein Ergebnis, wobei in 10 dieser Fälle auch im ersten Befund kein Ergebnis vorlag.

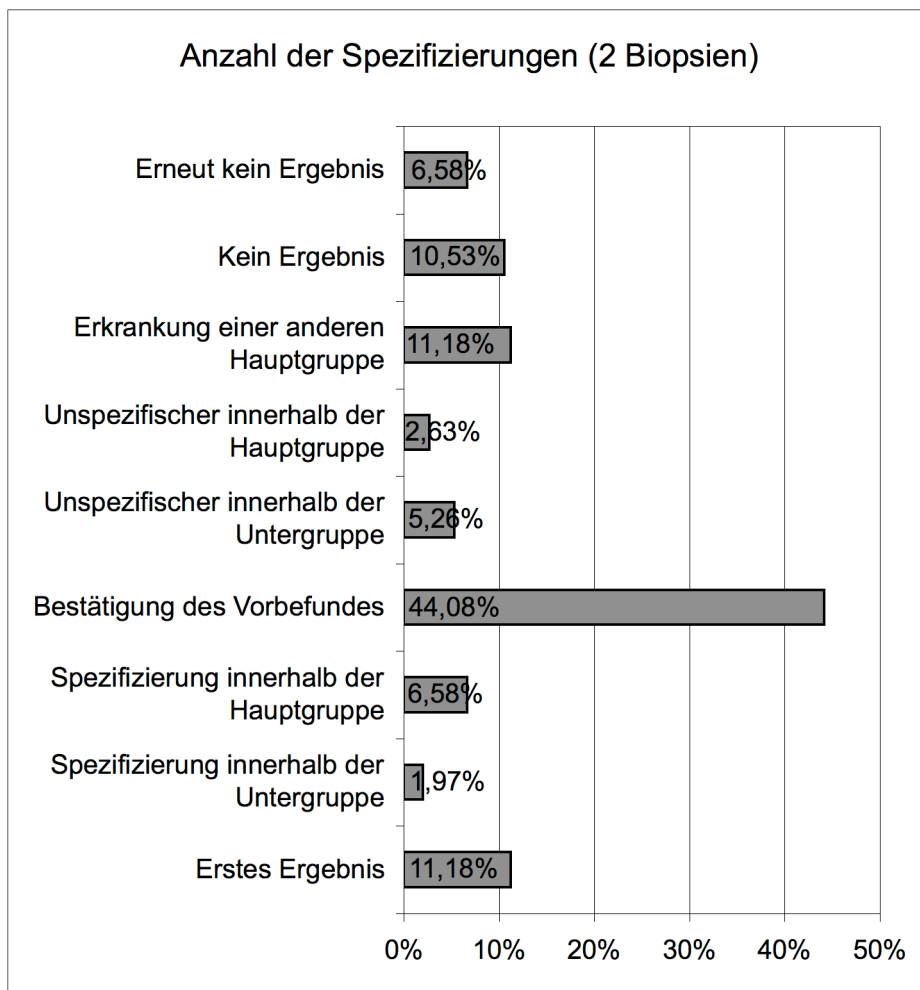


Abb. 3.10: Prozentuale Angabe der Spezifizierungen durch die 2. Biopsie (n = 152)

3.4.2 Patienten mit drei Muskelbiopsien

Bei acht Patienten wurde ein drittes Biopsat beschrieben. Dieses lieferte in zwei Fällen eine Spezifizierung des zweiten histologischen Befundes, eine innerhalb der Untergruppe und eine innerhalb der Hauptgruppe. In sechs Fällen wurde der Befund der zweiten Biopsie bestätigt.

Kapitel 3: Ergebnisse

In den zwei Patientenfällen, in denen eine Spezifizierung der zweiten durch die dritte Biopsie erfolgte, war in dem zweiten Biopsat einmal ein erstes Ergebnis und einmal ein unspezifischerer Befund als in dem ersten Biopsat sichtbar (Tab. 3.05).

Tab. 3.05: Spezifizierung der Zweitbiopsie durch die Drittbiopsie

Erstbiopsie	Zweitbiopsie	Drittbiopsie
2	10.000	10.120
10.120	10.000	11.302

Die sechs Patientenfälle, die eine Bestätigung der zweiten Biopsie durch die dritte Biopsie aufwiesen, zeigten in vier Fällen ebenfalls das zweite Biopsat als Bestätigung des ersten Biopsates. In zwei weiteren Fällen lagen im Befund des ersten Biopsates entweder ein Normalbefund oder kein Befund vor (Tab. 3.06).

Tab. 3.06: Bestätigung der Zweitbiopsie durch die Drittbiopsie

Erstbiopsie	Zweitbiopsie	Drittbiopsie
10.000	10.000	10.000
2	20.000	20.000
3	14.000	14.000
20.000	20.000	20.000
10.000	10.000	10.000
10.000	10.000	10.000

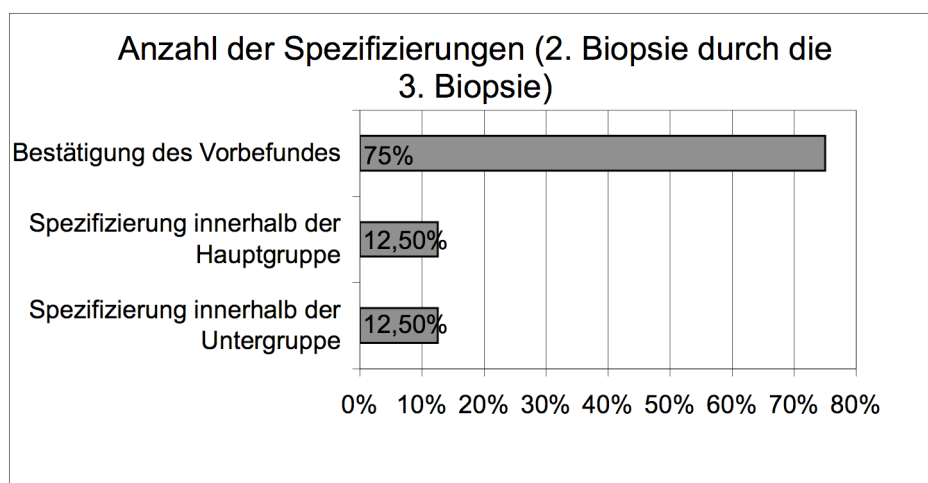


Abb. 3.11: Prozentuale Angabe der Spezifizierungen durch die 3. Biopsie (n = 8)

3.5 Wahl des biopsierten Muskels und Entnahmeintervalle bei mehrfachen Muskelbiopsien

3.5.1 Entnommene Muskeln

Zwei Drittel der für die Histologie entnommenen Muskulatur entstammt, in abnehmender Reihenfolge, dem Musculus tibialis anterior, dem Musculus biceps brachii, dem Musculus vastus lateralis und dem Musculus quadriceps. Die Proben aus dem Musculus tibialis anterior machten allein ein Drittel der Proben aus.

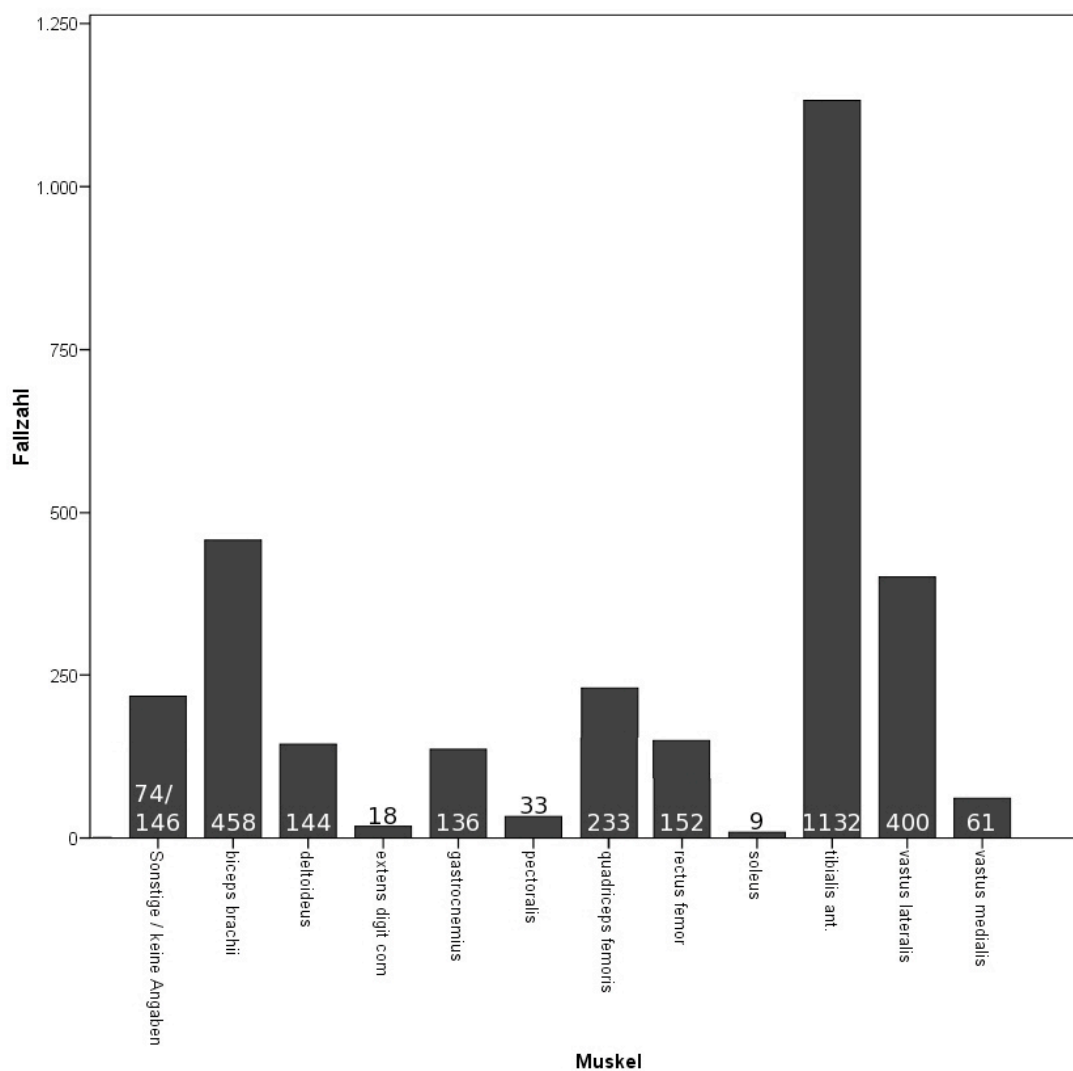


Abb. 3.12 Entnommene Muskelproben der Jahre 1982 bis einschließlich 2004

3.5.2 Zeitintervalle zwischen den Gewebeentnahmen

Der zeitliche Abstand zwischen der ersten und zweiten Biopsie betrug im Mittel 25,41 Monate und schwankte von einer Entnahme am selben Tag bis zu einem Abstand von 15,74 Jahren. Der Abstand zwischen der zweiten und dritten Biopsie betrug im Mittel 22,29 Monate und schwankte von einer Entnahme am selben Tag bis zu 6,61 Jahren.

3.6 Diagnosehäufigkeiten in Bezug auf die befundenden Ärzte

Es wurden die Diagnosehäufigkeiten der vier befundenden Ärzte errechnet. In Bezug auf die Gesamtzahl ihrer Befunde ergab sich eine hohe Konformität der Diagnosehäufigkeiten zwischen den Ärzten. Die größten Inkongruenzen gab es im Bereich der unspezifischen Veränderungen und der allgemein neurogenen Veränderungen mit 18,1% bzw. 12,6% Differenz zwischen zwei Untersuchern.

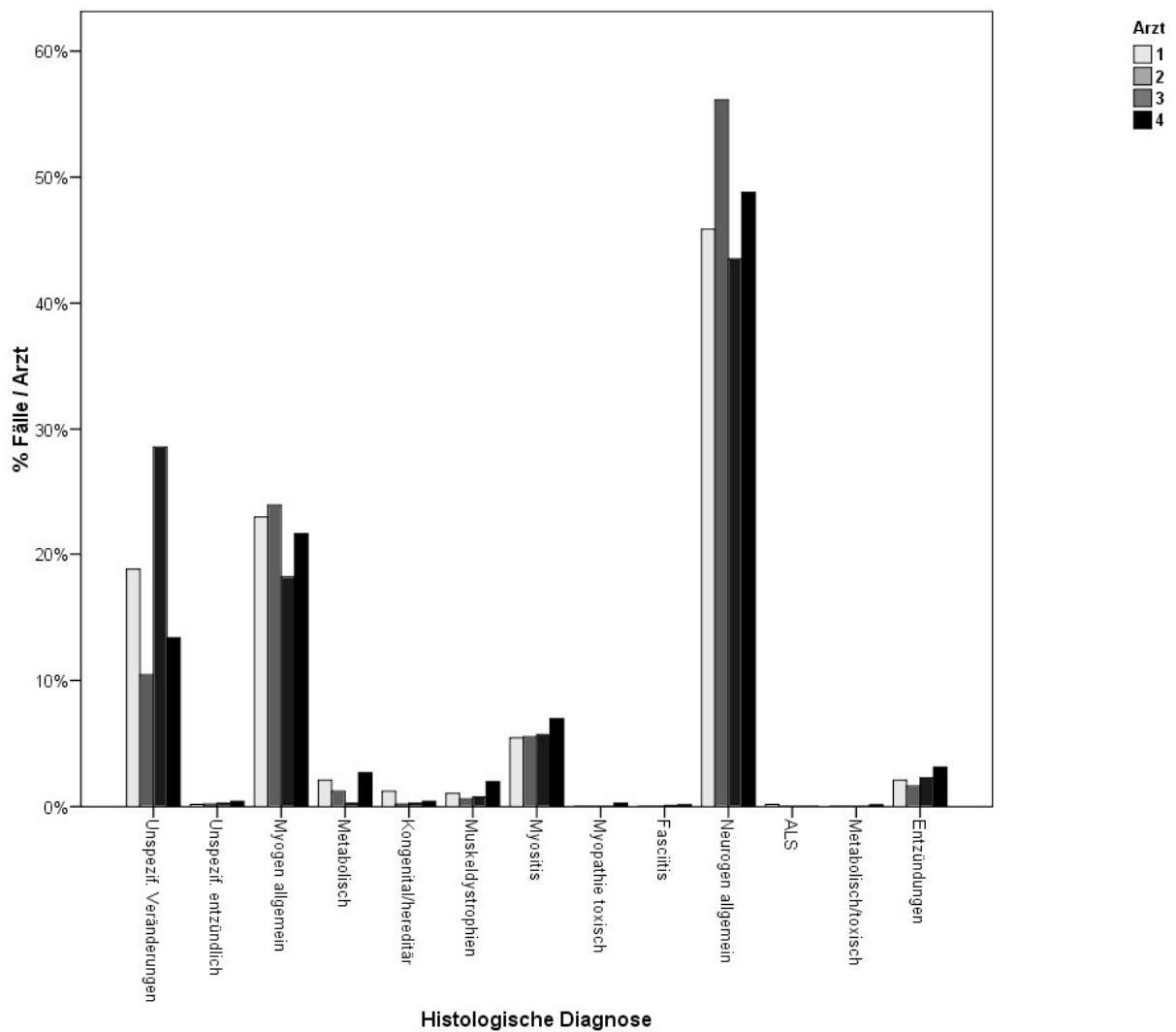


Abb. 3.13 Diagnosehäufigkeiten der befundenden Ärzte im Vergleich

4 Diskussion

Die statistische Auswertung von 2.996 Befunden diente dem Ziel Prävalenzdaten in Abhängigkeit von der Klinik und vor allem der Histologie zu erhalten und Differenzen aufzudecken. Des Weiteren sollte die Indikation der Biopsie überprüft werden, indem Informationen zur diagnostischen Effizienz der Histologie gesammelt wurden.

Wiewohl die Muskelbiopsie eine der tragenden Säulen der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen darstellt, gibt es in der Literatur bisher keine Auswertungen dieser Art. Es ist daher angezeigt, ihre Indikation und ihren Stellenwert zu prüfen.

Im Folgenden werden die Einzelergebnisse separat diskutiert.

4.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Auswertung der Daten aller Patienten ergab ein Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten von 1,4: 1. Die Auswertung der Geschlechterverteilung repräsentativer Erkrankungen, anhand histologischer Diagnosen, zeigte eine Korrelation mit den in der Literatur entnommenen Daten (s. Tab. 4.01). Das mittlere Alter von 50,68 Jahren bei den Männern und 53,35 Jahre bei den Frauen sowie die ermittelte Altersspanne, von 2 bis 86 Jahren und das mittlere Alter bestimmter Untergruppen decken sich mit dem in der Literatur beschriebenen Durchschnittsalter und Alter des Krankheitsbeginns (Ausnahme: mittleres Alter bei PM).

Tab. 4.01: Alters- und Geschlechtsverteilung: diese Arbeit versus Literatur

Erkrankung	Diese Arbeit		Andere Quellen		
	m: w	Mittleres Alter (Jahre)	m: w	Alter/ Beginn (Jahre)	Quelle mit Jahr
ALS	1,8: 1	55,8	1,57: 1	53,2	(Potemkowski et al. 1999)
DM	0,56: 1	49,4	0,5: 1	Peaks: 5-15, 45-65	(Flachenecker 2006)
PM	0,65: 1	76,6	0,5: 1	18 od. älter	(Flachenecker 2006)
Erbliche neuromuskuläre Erkrankungen*	1,63: 1	43,4	1,6: 1	4- 84	(Hughes et al. 1996)
Vaskulitische Neuropathie	0,67: 1	52,7	0,71: 1	59 +- 16	(Flachenecker 2006)

* myotone Dystrophie, MD Typ Duchenne/ Becker, kongenitale Myopathie, HMSN ,FSH, SMA, GG, metabolische Myopathie, nicht-dystrophische Myotonie, mitochondriale Myopathie, okuläre Myopathie, kongenitale Muskeldystrophie, Emery-Dreifuss-Dystrophie u.a.

4.2 Prävalenzen neuromuskulärer Erkrankungen

4.2.1 Vergleich der Quantität neurogener und myogener Befunde

Der Vergleich der myogenen (1.319) und neurogenen (1.087) Befunde der Klinik ergab ein Überwiegen der myogenen Verdachtsdiagnosen. In der histologischen Diagnostik überwogen dagegen die neurogenen Befunde (1.368) gegenüber den myogenen (868). Diese Verteilung der histologischen Diagnosen ist zunächst nicht nachvollziehbar, da die Muskelbiopsie zur Abklärung neurogener Leiden nur eine fakultative Indikation darstellt (vgl. 1.5.1.2).

Die Diagnoseverteilungen lassen den Verdacht aufkommen, dass die klinischen Ärzte vermieden, eine Verdachtsdiagnose aus dem neurogenen Bereich zu äußern, um nicht leichtfertig Erkrankungen mit infauster Prognose, wie zum Beispiel eine ALS, zu diagnostizieren.

Distad et al. (2008) sprechen in ihrer Arbeit hinsichtlich der ALS von einem vernichtenden Leiden, welches innerhalb von zwei bis fünf Jahren nach Beginn der Symptomatik zum Tode führt.

4.2.2 Vergleich der Befundhäufigkeiten in den Untergruppen neuromuskulärer Erkrankungen

Die Befunde der Histologie beschränkten sich in 68,5% der Fälle auf die Angaben „allgemein neurogen“ und „allgemein myogen“. In 8,6% wurden Entzündungen (Myositis, Fasziiitis, u.a.) befundet und in 19,6% wurden unspezifische nicht näher eingeordnete Veränderungen beschrieben. Häufige klinische Befunde, die mindestens 5% aller Befunde ausmachten, waren allgemein myogene Veränderungen (19,3%), metabolische Myopathien (5,1%), Myositiden (11%), allgemein neurogene Veränderungen (20,6%), Amyotrophe Lateralsklerosen (12,2%) und Entzündungen (11,7%).

Der Vergleich der Befund- / Diagnosequantitäten der Untergruppen der neurogenen und myogenen Erkrankungen zwischen der klinischen und der histologischen Diagnostik unterstrich das unter 4.2.1 beschriebene Verteilungsmuster in aufgeschlüsselter Form.

4.2.3 Prävalenzen neuromuskulärer Erkrankungen

Zu erwähnen ist ein drastisches Überwiegen der allgemein neurogenen Veränderungen in dieser Arbeit.

Der Vergleich mit einer ähnlich durchgeführten Studie in Korea ist in Tabelle 4.02 aufgeführt. Weitere Arbeiten mit Prävalenzangaben einer gleichen Grundgesamtheit konnten nicht aufgetan werden.

Tab. 4.02: Fallzahlen verschiedener Erkrankungen und Prozentangabe

Erkrankung	Diese Arbeit n = 2.836		(Chi et al. 1989) n = 274	
	n	%	n	%
Allgemein neurogen + ALS + SMA + andere	1.391 + 10 + 2 + 58 = 1.461	52	39 + 56 + 2 + 0 = 97	35
Allgemein myogen	674	24	11	4
MD Vd + MD Duchenne + MD Becker-Kiener + GG/FSH	86 + 2 + 10 + 9 = 107	4	8 + 51 + 11 + 12 = 82	30
Myositis + PM + DM + MIB + andere	128 + 37 + 50 + 45 + 34 = 294	10	0 + 38 + 19 + 0 + 0 = 57	21
Kongen./ hered. Myopathie + Central cores + Myotonia congenita Thomsen + myotone Dystrophien	1 + 15 + 2 + 20 = 38	1	3 + 0 + 1 + 10 = 14	5
Chemotherapie/ Zytostatika/ Steroide	1	<1	1	<1
Glykogenosen	10	<1	1	<1

Kapitel 4: Diskussion

Beide retrospektiven Studien stammen jeweils aus einem Krankenhaus (Neurologische Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bzw. Department of Pathology, Seoul National University Hospital). Somit ist eine ähnliche vergleichbare Grundgesamtheit gegeben.

Die hier vorgelegte Studie umfasste mit 2.996 Biopsien aus 23 Jahren ein wesentlich größeres Kollektiv als die von Chi et al. (1989) mit 274 Fällen aus etwa zwölf Jahren. In beiden Studien ist nicht fassbar, inwieweit das Patientengut repräsentativ ist, denn die Daten sind nicht hochrechenbar auf eine Landesbevölkerung.

Weitere Differenzen liegen möglicherweise in der Indikationsstellung zur Muskelbiopsie, in den unterschiedlich weit entwickelten Techniken der Probenaufarbeitung und deren Färbungen (insbesondere der Anwendung der Immunhistochemie) und der Beurteilung der Biopsate bzw. der üblichen Diagnose- / Klassifizierungskriterien, da die Entnahme und Bearbeitung der Biopsate in der Studie von Chi et al. (1989) zwischen 1976 und 1987 und in unserer Studie zwischen 1982 und 2004 stattfanden.

Es handelte sich bei unserer Studie um offene Biopsien, die zum Großteil (67%) aus dem Musculus tibialis anterior, dem Musculus biceps brachii, dem Musculus vastus lateralis und dem Musculus quadriceps entnommen wurden, und deren Gros von vier Ärzten untersucht wurde. In der Studie von Chi et al. (1989) wurden neben offenen Biopsien, in Fällen entzündlicher Myopathien, auch Nadelbiopsien entnommen. Biopsate ohne Veränderungen und zu kleine Proben wurden vorher ausgeschlossen. Zwei Ärzte untersuchten die Biopsien. Der entnommene Muskel wurde nicht angegeben.

Es ist nicht ersichtlich, welche weiteren klinischen Informationen, als Alter und Geschlecht der Patienten, Chi et al. (1989) vorlagen.

Paraffineingebettete und gefrorene Schnitte wurden in der Studie von Chi et al. (1989) mit Hämatoxylin-Eosin-, Trichrom- und Enzymfärbungen (PAS, ATP, NADH etc.) behandelt.

Die in unserer Studie, zusätzlich zur Biopsie, genutzten Informationen sind, sofern vorhanden, das Alter, das Geschlecht, Angaben zur genetischen Vorbelastung, klinische Angaben, der Creatinkinase-Wert, die Dauer der Erkrankung, der entnommene Muskel und der untersuchende Arzt. In der Histologie wurden Hämatoxylin-Eosin-Färbungen, histochemische Färbungen und Reaktionen (ATP-,

Kapitel 4: Diskussion

NADH-, PAS-, Oil red O-, Trichrom-Gomori-Färbungen, saure Phosphatase, Phosphorylase, Cytochrom-C-Oxidase, Myoadenylat-Desaminase, SDH, Glucosidase), immunhistochemische Färbungen (Adhalin, Spektrin, Leu-19-Färbung, T3-Immunhistochemie, T4,T8, Dystrophienfärbung (Dys 1, Dys2), Immunglobulin (Ig) M, Komplementfaktor (C) 3, IgG, IgA, Natürliche Killerzellen etc.) und Enzymfärbungen (PFK, Komplex I, II, III, Cytochrom-C-Oxidase, SDH, Lactatdehydrogenase (LDH) etc.) durchgeführt.

Betrachtet man eine weltweit vergleichende Studie von Emery (1991) über die Bevölkerungsfrequenz angeborener, neuromuskulärer Erkrankungen, sind Variationen in Prävalenzen und Inzidenzen oft evident, in verschiedenen Studien unterschiedlicher Länder oder Zeiten. Diese können laut Emery Reflektionen genetischer Unterschiede der Bevölkerungen sein, zum Beispiel existiert der „Gründereffekt“ in bestimmten dominanten Erkrankungen oder Inzucht im Falle von rezessiven Erkrankungen in genetisch isolierten Populationen. Öfter sind jedoch unterschiedliche Untersucher mit unterschiedlichen Diagnosekriterien und insbesondere Variationen in der Vollständigkeit ermittelter Fälle in der Bevölkerung ursächlich.

Das analysierte Patientengut repräsentiert die beschriebene Landesbevölkerung nicht immer gleichwertig, da unterschiedliche Verfahren des Auffindens von Fällen genutzt werden. Zusätzlich ist die unterschiedliche Anzahl der untersuchten Fälle zu berücksichtigen.

Vor dem Hintergrund dieser Darlegung könnten sowohl methodische Differenzen als auch Unterschiede in den untersuchten Kohorten Gründe für die unterschiedlichen Häufigkeiten verschiedener Erkrankungen in den beiden Studien sein.

4.3 Divergenzen zwischen klinischen und histologischen Diagnosen

4.3.1 Vergleich der ersten klinischen Angabe mit der ersten histologischen Hauptdiagnose in Bezug auf die Hauptgruppen

Die Gegenüberstellung von Klinik und Histologie in Bezug auf die vier Diagnose-Hauptgruppen dient der groben Übersicht inwieweit diese beiden Untersuchungen sich ergänzen, bestätigen oder widersprechen.

Es ist zu berücksichtigen, dass nicht alle Angaben, die für jeden einzelnen Patienten aufgenommen wurden, verglichen wurden. Wir verglichen die klinische Hauptdiagnose (von maximal drei Angaben) mit der histologischen Hauptdiagnose (von maximal zweien). Eine fehlende Übereinstimmung dieser zwei Angaben bedeutet daher, dass die Histologie nicht die klinische Hauptdiagnose bestätigt.

4.3.2 Gegenüberstellung der vollständigen klinischen und histologischen Befunde

Die Ermittlung der Übereinstimmungen und der Ergänzungen der klinischen Diagnostik mit der Histologie, ist ein wichtiger Bestandteil dieser Arbeit. Ziel war es, den Stellenwert und den Sinn der Biopsie im Rahmen der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen zu beschreiben. Es sollte herausgefunden werden, welche der Erkrankungen mit einer Biopsie erkennbar sind und bei welchen sie besonders effektiv ist.

Banker und Engel (2004) bezeichnen die Biopsie, neben klinischen und elektromyographischen Untersuchungen, als eine der drei essentiellen Voraussetzungen für die Diagnose der meisten neuromuskulären Erkrankungen. Die histopathologische Untersuchung beschafft ihrer Erfahrung nach die Information, ob es sich um primär myopathische oder neurogene Prozesse handelt, und kann zusätzlich Hinweise geben für die Diagnose einer spezifischen Erkrankung (Duchenne Dystrophie, DM), Erkrankungen kategorisieren (Speicherkrankheiten, metabolische Myopathien) oder Erkenntnisse zeigen über Krankheitsbeginn oder Entwicklungsstand der Erkrankung (akute versus chronische neurogene Atrophie). Des Weiteren liefert sie Hinweise für weitere biochemische Studien.

Auch Sewry und Dubowitz (2002) bezeichnen die Anwendung histochemischer Techniken seit den frühen 60er Jahren als wesentlichen Beitrag zur Untersuchung des Skelettmuskels.

4.3.2.1 Übereinstimmungen in den Untergruppen neuromuskulärer Erkrankungen

Betrachtet man die einzelnen Erkrankungsuntergruppen dieser Arbeit, fällt auf, dass die Anzahl der Übereinstimmungen zwischen klinischen und histologischen Diagnosen bei den allgemein entzündlichen Erkrankungen (289), den Myositiden (263), den metabolischen Myopathien (115) und den Muskeldystrophien (71) den

Kapitel 4: Diskussion

Großteil der Fälle mit Übereinstimmungen ausmacht (96,1% von insgesamt 768 Fällen). In Bezug auf die Gesamtbefundzahl sind das 24,6%.

Vergleicht man die Übereinstimmungen der Erkrankungsgruppen (abzüglich der Verneinungen) mit den in der Klinik angegebenen Häufigkeiten dieser Erkrankungen, so liegt die Deckungsrate bei den Myositiden bei 50,79%. Die Hälfte aller Fälle mit klinischem Verdacht auf eine Myositis wurden somit durch die Histologie spezifiziert. Die Deckungsraten der metabolischen Myopathien (46,2%) und der Muskeldystrophien (44,78%) lagen knapp unter der Hälfte und die der entzündlichen Erkrankungen (34,63%) betragen gut ein Drittel. Die Deckungsrate der kongenitalen/ hereditären Myopathien lag bei 15,6%.

4.3.2.2 Übereinstimmungen und deren Spezifizierungen bei allgemein myogenen und neurogenen Veränderungen

Wie bereits erwähnt verteilten sich die groben Übereinstimmungen in 359 Fällen auf die allgemein myogenen Veränderungen und 853 Fällen auf die allgemein neurogenen Veränderungen.

Eine Spezifikation der myogenen Hauptgruppe durch ihre Untergruppen erfolgte in 45,2% der Fälle. Davon haben die Myositiden einen Anteil von 20,44%, die metabolischen Myopathien machen 12,62% aus, die Muskeldystrophien 9,81% und die kongenitalen und hereditären Myopathien (einschließlich der myotonen Dystrophien) 2,34%.

Lacomis (2004) machte die Aussage, dass die Muskelbiopsie trotz größerer Fortschritte in der Molekulargenetik weiterhin wichtige diagnostische Informationen erbringt und damit ein wichtiges Instrument in der Diagnostik ererbter, entzündlicher und toxischer Myopathien darstellt. Unsere Ergebnisse bestätigen den Informationsgewinn der Biopsie in der Diagnostik dieser Erkrankungsgruppen. Darüber hinaus lieferte die Biopsie in unserer Studie auch in den Fällen mit metabolischen Myopathien und Muskeldystrophien einen Informationszuwachs.

Ein Beitrag der Biopsie bei der Diagnostik mitochondrialer Myopathien, welche den metabolischen Myopathien zugehörig sind, wird von Schoser und Pongratz (2006) beschrieben. Er spricht von einer Konstellation von Befunden die zu der Diagnose mitochondrialer Myopathien führt, dazu zählt er die Familienanamnese, die Art der

Kapitel 4: Diskussion

Muskelbeteiligung, pathologische Laborwerte und die Resultate histologischer, pathobiochemischer und genetischer Analysen.

Auch laut Genth (2005) ist die Muskelbiopsie bei den Myositiden ausschlaggebend für eine einwandfreie Diagnose, und Jungbluth (Jungbluth et al. 2003) spricht von charakteristischen Befunden in der Histologie bei den kongenitalen Myopathien.

Unser Patientengut kann mit 2.996 Befunden von 2.836 Patienten als großer, repräsentativer Informationspool angesehen werden.

4.4 Diagnostische Effizienz wiederholter Muskelbiopsien

4.4.1 Patienten mit zwei Muskelbiopsien

Um herauszufinden, inwiefern eine zweite Biopsie bei einem Patienten sinnvoll ist, verglichen wir die Befunde des Erst- und Zweitbiopsats in 152 Patientenfällen, um den Informationsgewinn zu eruieren. In 44,08% erbrachten beide Biopsien ein gleiches Ergebnis, der Informationsgewinn beschränkte sich hier auf eine Bestätigung des Vorbefundes, es gab keine neuen Informationen. Zusätzliche Informationen waren in 19,73% nachzuweisen, davon waren 11,18% in Form eines ersten Ergebnisses durch die zweite Biopsie (im ersten Biopsat lag kein pathologischer Befund vor/ das Biopsat war nicht befundbar z.B. aufgrund von Artefakten oder einer zu kleinen Probe) und 8,55% durch eine Spezifizierung der vorherigen Diagnose weiterführend.

In 11,18% widersprach die zweite Histologie der ersten mit dem Befund einer anderen Hauptgruppe (Bsp.: 1. Myopathie, 2. Neurogener Prozess). Auch diese 11,18% sind als zusätzliche Information zu werten, somit lieferten die Zweitbiopsien in 31,53% einen Informationsgewinn und in 44,08% eine Bestätigung des Vorbefundes. In den restlichen 24,4% ist die zweite Biopsie nicht nützlich gewesen.

Die zeitlichen Entnahmeabstände zwischen der Erst- und Zweitbiopsie, sowie zwischen der Zweit- und Drittbiopsie variierten sehr stark (gleicher Tag bis knapp 16 bzw. sieben Jahre). Im Mittel betrug der Abstand 25,41 und 22,29 Monate.

Da die zeitlichen Abstände so stark variieren, lässt sich nicht darauf schließen, dass immer eine bestimmte Zeit zwischen den Biopsien abgewartet worden ist, um eine bestimmte Therapie (Medikamenteneffekte) abzuwarten.

Kapitel 4: Diskussion

Die elf Biopsien, die innerhalb einer Woche wiederholt wurden, hatten in sieben Fällen keine pathologischen Veränderungen, keinen bzw. keinen aussagekräftigen Befund oder waren nicht beurteilbar bzw. artefaktreich. Bei den anderen vier Fällen ist nicht mehr nachvollziehbar, warum sie erneut entnommen wurden.

Die Entnahme einer zweiten Muskelprobe ist somit als begründet anzusehen in Fällen, in denen die erste Biopsie missglückte oder zu wenig Informationen erhielt. Dies ist möglich durch eine falsche Technik oder ungeeignetes Muskelgewebe (zu stark oder wenig betroffener Muskel). Ein weiterer Grund für eine zweite Biopsie ist die Erfolgskontrolle nach einem Therapieversuch, um nachzuweisen ob eine Besserung eintritt oder die Krankheit progredient verläuft.

4.4.2 Patienten mit drei Muskelbiopsien

In acht Patientenfällen wurde die Entnahme einer dritten Muskelprobe untersucht. In Bezug auf die Zweitbiopsie bestätigte die dritte Biopsie den Vorbefund in 6/8 und in 2/8 spezifizierte sie diesen. Im Vergleich mit der ersten und zweiten Biopsie sind 4/6 der bestätigten Befunde schon vorher durch die zweite Biopsie bestätigt worden. Die dritte Biopsie lieferte folglich nur in zwei Fällen neue Informationen.

4.5 Entnommene Muskulatur

Die in dieser Studie ausgewerteten Befunde beschreiben Biopsate die überwiegend aus dem Musculus tibialis anterior (37,8%), dem Musculus biceps brachii (15,3%), dem Musculus vastus lateralis (13,4%) und dem Musculus quadriceps (7,8%) entnommen wurden. Auch aus dem Musculus rectus femoris (5,1%), dem Musculus deltoideus (4,8%) und dem Musculus gastrocnemius (4,5%) wurden viele Proben entnommen. Der Musculus vastus medialis (2%), der Musculus pectoralis (1,1%), der Musculus extensor digitorum (0,6%) und der Musculus soleus (0,3%) wurden seltener untersucht.

Gold (2003) spricht von Muskeln, für die morphometrische Normwerte vorliegen, er nennt den Musculus biceps brachii, den Musculus deltoideus, den Musculus quadriceps femoris, den Musculus tibialis und den Musculus gastrocnemius. Diese von ihm genannten Biopsiemuskeln wurden auch in dieser Studie überwiegend genutzt (90,7%). In weniger als 10% wurden andere Entnahmeorte gewählt, was am ehesten durch die klinische Symptomatik in diesen Muskeln zu begründen ist.

4.6 Diagnosehäufigkeiten in Bezug auf die befundenden Ärzte

Der Vergleich der Diagnosehäufigkeiten der vier Hauptbefunder ergab keine befunderspezifischen Häufigkeiten bestimmter Diagnosen. Die hohe Konformität der Diagnosehäufigkeiten zwischen den Ärzten in Bezug auf die Gesamtzahl ihrer Befunde spricht für eine Anwendung einheitlicher Diagnose- und Klassifikationskriterien.

5 Zusammenfassung

Neuromuskuläre Erkrankungen umfassen eine Vielzahl klinischer Symptome und werden in der wissenschaftlichen Literatur mit unterschiedlichen Prävalenzen angegeben. Ihre Diagnostik basiert, neben klinischen, apparativen und molekulargenetischen Untersuchungen, auf bioptischen Befunden.

Die Diagnoseprävalenzen in Abhängigkeit von der Klinik und der Histologie sowie die Differenzen und Konvergenzen zwischen diesen zwei Pfeilern der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen sollten untersucht werden. Die Frage nach dem Stellenwert der Muskelbiopsie für die Diagnose einer neuromuskulären Erkrankung sowie die möglicherweise zu stellende Forderung nach einer strengeren Indikationsstellung für die Entnahme wurden untersucht.

Die retrospektiv untersuchten Daten entstammten Unterlagen der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf und umfassten 2.836 Patienten eines Zeitraumes von 23 Jahren.

Die Befunde wurden systematisch erfasst und codiert sowie statistisch ausgewertet. Es wurden Patientendaten (Alter, Geschlecht), Diagnosehäufigkeiten in der Klinik und der Histologie (Prävalenzen) und Konformitäten bzw. Inkongruenzen zwischen Klinik und Histologie sowie Spezifizierungen durch die Histologie erfasst. Zudem wurde der Informationsgewinn durch Zweit- und Drittbiopsien sowie Informationen zu der entnommenen Muskulatur und zu den untersuchenden Ärzten dargestellt.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der aufgenommenen Daten korreliert mit der in der Literatur beschriebenen. In der Klinik wurde seltener der Verdacht auf eine neurogene Erkrankung geäußert als in der Histologie befundet wurde. Die in dieser Arbeit ermittelten Prävalenzen weichen von einer vergleichbaren Studie ab.

Grobe Übereinstimmungen zwischen den klinischen und histologischen Befunden ergaben sich in 66,1% der Patientenfälle. In diesen waren auch die totalen Übereinstimmungen enthalten, welche 1/7 aller Fälle ausmachten.

Die groben Übereinstimmungen verteilten sich überwiegend auf die allgemein neurogenen Veränderungen (1/3 der gesamten Befunde), die allgemein myogenen Veränderungen (knapp 1/8 der gesamten Befunde) sowie auf die Untergruppen ALS, kongenitale/ hereditäre Myopathien, metabolische Myopathien, Muskeldystrophien, Myositiden, entzündliche Erkrankungen und Sonstige (insg. 1/4 der gesamten Befunde). Die letztgenannten Übereinstimmungen (1/4) verteilten sich auf

Kapitel 5: Zusammenfassung

Spezifikationen der Klinik (13,13%), absolute Übereinstimmungen (27,15%), unspezifischere histologische Befunde (7,83%), Hinweise auf andere Erkrankungen (6,31%) und den Ausschluss der in der Klinik genannten Verdachtsdiagnose (45,58%).

Eine Spezifizierung allgemein myogener Befunde erfolgte überwiegend und in abnehmender Reihenfolge durch die Untergruppen Myositis, metabolische Myopathien und Muskeldystrophien.

Ergänzende Informationen durch eine weitere Biopsie ergaben sich in knapp 2/3 aller Zweitbiopsien. Bestätigungen des Erstbefundes durch die Zweitbiopsie lagen in 44% vor.

Das Biopsiematerial wurde zu über 90% aus den in der Literatur genannten Muskeln, für die morphometrische Normwerte vorliegen, entnommen. Befunderspezifische Diagnosehäufigkeiten gab es nicht; dies lässt auf einheitliche Diagnose- und Klassifikationskriterien schließen.

Das Patientengut ist aufgrund seiner Größe als repräsentativ einzustufen.

Die vorliegende Studie bestätigt und spezifiziert den von Banker, Engel, Sewry und Dubowitz beschriebenen „essentiellen Stellenwert“ der Muskelbiopsie bei der Diagnose neuromuskulärer Erkrankungen.

6 Literaturverzeichnis

- Anderson, L. V. B. (2002). Dystrophinopathies. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 11.
- Auer-Grumbach, M. (2008). "Hereditary sensory neuropathy type I." *Orphanet J Rare Dis* **3**: 7.
- Banker, B. Q. and A. G. Engel (2004). Basic Reactions of Muscle. In: Myology: Basic and Clinical. A. G. Engel and C. Franzini-Armstrong, Mc Graw Hill Medical Publishing Division. 3.Aufl. **1**: 691.
- Bayas, A. and R. Gold (2003). "[Diagnostic principles in myopathies]." *Fortschr Neurol Psychiatr* **71**(2): 61-6.
- Burr, M. L., J. C. Roos, et al. (2008). "Metabolic myopathies: a guide and update for clinicians." *Curr Opin Rheumatol* **20**(6): 639-47.
- Carpenter, S. (2002). Abnormalities in nuclear positioning (centronuclear myopathies). In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 57.
- Chi, J. G., H. S. Koo, et al. (1989). "Histopathologic study on muscle diseases among Koreans (274 muscle biopsy analysis)." *J Korean Med Sci* **4**(1): 55-61.
- Chitnis, T. and S. J. Khoury (2003). "20. Immunologic neuromuscular disorders." *J Allergy Clin Immunol* **111**(2 Suppl): 659-68.
- Danko, K., E. Simkovics, et al. (2002). "[Amyopathic dermatomyositis]." *Orv Hetil* **143**(7): 341-6.
- Dengler, R. and A. Ludolph (2003). Amyotrophe Lateralsklerose. In: Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 240, 247.
- Di Mauro, S. (2007). "Muscle glycogenoses: an overview." *Acta Myol* **26**(1): 35-41.
- Distad, B. J., G. D. Meekins, et al. (2008). "Drug therapy in amyotrophic lateral sclerosis." *Phys Med Rehabil Clin N Am* **19**(3): 633-51, xi-xii.
- Emery, A. E. (1991). "Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey." *Neuromuscul Disord* **1**(1): 19-29.
- Engel, A. G. (1986). The Muscle Biopsy. In: Myology: Basic and Clinical. A. G. Engel and C. Franzini-Armstrong. New York, McGraw-Hill, Inc. 3. Aufl. **Vol. 1**: 681-688.
- Flachenecker, P. (2006). "Epidemiology of neuroimmunological diseases." *J Neurol* **253** Suppl **5**: V2-8.
- Fleury, M. C. and C. Tranchant (2008). "[Myasthenia gravis]." *Rev Prat* **58**(20): 2217-24.
- Genth, E. (2005). "[Inflammatory muscle diseases: dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis]." *Internist (Berl)* **46**(11): 1218-32.
- Goebel, H. H. (2002). Central core disease. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 65.
- Goebel, H. H. (2002). Multi-minicore disease. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 68.

Kapitel 6: Literaturverzeichnis

- Goebel, H. H. and N. G. Laing (2002). Nemaline myopathies. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 76.
- Gold, R. (2003). Diagnostik bei neuromuskulären Erkrankungen. In: Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 47-58.
- Gross, M. (1994). "Molecular biology of AMP deaminase deficiency." *Pharm World Sci* **16**(2): 55-61.
- Heatwole, C. R. and R. T. Moxley, 3rd (2007). "The nondystrophic myotonias." *Neurotherapeutics* **4**(2): 238-51.
- Ho, M., A. Amato, et al. (2002). Dysferlinopathies. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 29.
- Ho, M. and R. H. Brown (2002). Caveolinopathies. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 33.
- Hoffman, E. P. (2002). Sarcoglycanopathies. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 26.
- Hoffman, E. P. and E. Pegoraro (2002). Lamimin a2 (merosin) gene mutations. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 38.
- Hughes, M. I., E. M. Hicks, et al. (1996). "The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland." *Neuromuscul Disord* **6**(1): 69-73.
- Johnson, M. A. and M. J. Barron (1996). Muscle Biopsy Analysis. In: Handbook of Muscle Disease. R. J. M. Lane. New York, Marcel Dekker, Inc.: 61-79.
- Jungbluth, H., C. A. Sewry, et al. (2003). "What's new in neuromuscular disorders? The congenital myopathies." *Eur J Paediatr Neurol* **7**(1): 23-30.
- Karpati, G. (2002). General pathological, immunopathological, and genetic background of skeletal muscle disorders. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 1.
- Lacomis, D. (2004). "The utility of muscle biopsy." *Curr Neurol Neurosci Rep* **4**(1): 81-6.
- Lee, Y. C., M. H. Chang, et al. (2008). "[Charcot-Marie-Tooth disease]." *Acta Neurol Taiwan* **17**(3): 203-13.
- Lunemann, J. D., K. Prass, et al. (2004). "[Immunotherapy of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]." *Fortschr Neurol Psychiatr* **72**(12): 672-8.
- Marckmann, S., A. Windhagen, et al. (2003). Entzündliche Neuropathien. In: Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 192, 197.
- Neeck, G. (2003). Fibromyalgie. In: Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 266-268.
- Neudecker, S. and S. Zierz (2003). Progressive Muskeldystrophien. In: Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 59-69, 74.
- Neundörfer, B. and B. W. Rautenstrauß (2003). Hereditäre Neuropathien. In: Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und

Kapitel 6: Literaturverzeichnis

- Selbsthilfe. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 175, 176, 179.
- "Neuromuscular disorders: gene location." (2005). *Neuromuscul Disord* **15**(1): 89-114.
- Ozen, H. (2007). "Glycogen storage diseases: new perspectives." *World J Gastroenterol* **13**(18): 2541-53.
- Padberg, G. W. (2002). Large telomeric deletion disease, Facioscapulohumeral dystrophy. In: *Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases*. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 120.
- Peters, S. A., C. Kohler, et al. (2008). "[Muscular magnetic resonance imaging for evaluation of myopathies in children]." *Klin Padiatr* **220**(1): 37-46.
- Pongratz, D. and M. Späth (2003). Entzündliche Muskelkrankheiten. In: *Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe*. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 140, 150.
- Pongratz, D. and S. Zierz (2003). *Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe*. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
- Pongratz, D. E. (1990). Lichtmikroskopische bioptische Diagnostik. In: *Atlas der Muskelkrankheiten*. D. E. Pongratz, C. D. Reimers, D. Hahn, M. Nägele and W. Müller-Felber. München-Wien-Baltimore, Urban und Schwarzenberg: 9.
- Potemkowski, A., K. Honczarenko, et al. (1999). "[Clinical course and epidemiological analysis of amyotrophic lateral sclerosis in Szczecin in 1986-1995]." *Neurol Neurochir Pol* **33**(1): 71-8.
- Reichmann, H., J. Schäfer, et al. (2003). Metabolische Myopathien In: *Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe*. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 96, 108.
- Reilly, M. M. (1998). "Genetically determined neuropathies." *J Neurol* **245**(1): 6-13.
- Rozwodowska, M., G. Drewa, et al. (2000). "Mitochondrial diseases." *Med Sci Monit* **6**(4): 817-22.
- Scarlato, G. and G. P. Comi (2002). "Metabolic and drug-induced muscle disorders." *Curr Opin Neurol* **15**(5): 533-8.
- Schneider, C. and M. C. Koch (2003). Multisystemische myotone Myopathien. In: *Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe*. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 117, 123.
- Schoser, B. G. and D. Pongratz (2006). "Extraocular mitochondrial myopathies and their differential diagnoses." *Strabismus* **14**(2): 107-13.
- Sewry, C. A. and V. Dubowitz (2002). Histochemistry and Immunocytochemistry of Muscle in Health and Disease. In: *Disorders of Voluntary Muscle*. G. Karpati, D. Hilton-Jones and R. C. Grigs, Cambridge University Press. 7. Aufl.: 251.
- Sieb, J. P., S. Kraner, et al. (2000). "Myasthenia gravis und myasthene Syndrome." *Dt Arztebl* **97: A 3496-3500 [Heft 51-52].**
- Sumpton, J. E. and D. E. Moulin (2008). "Fibromyalgia: presentation and management with a focus on pharmacological treatment." *Pain Res Manag* **13**(6): 477-83.
- Sun, Y., M. Grimmmer, et al. (2005). "Molecular and functional analysis of intragenic SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy." *Hum Mutat* **25**(1): 64-71.

Kapitel 6: Literaturverzeichnis

- Thornton, C. (2002). Myotonic Dystrophies. In: Pathology and Genetics: Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases. I. Olsson and P. K. Thomas. Basel, ISN Neuropath Press: 108, 109.
- Udd, B. and R. Griggs (2001). "Distal myopathies." *Curr Opin Neurol* **14**(5): 561-6.
- Valdmanis, P. N., H. Daoud, et al. (2009). "Recent advances in the genetics of amyotrophic lateral sclerosis." *Curr Neurol Neurosci Rep* **9**(3): 198-205.
- Wheeler, M. A. and J. A. Ellis (2008). "Molecular signatures of Emery-Dreifuss muscular dystrophy." *Biochem Soc Trans* **36**(Pt 6): 1354-8.
- Wilichowski, E. (2003). Kongenitale Myopathien mit Strukturbesonderheiten. In: Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 79, 80, 84.
- Zerres, K., S. Korinthenberg, et al. (2003). Spinale Muskelatrophien. In: Neuromuskuläre Erkrankungen: Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Selbsthilfe. D. Pongratz and S. Zierz. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 211-213.
- Zierz, S., F. Jerusalem, et al. (2003). Entzündliche Muskelerkrankungen. In: Muskelerkrankungen. S. Zierz and F. Jerusalem. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. 3.Aufl. **3**: 191.

7 Anhang: Anamnesebogen neuromuskulärer Erkrankungen, Neurologie UKE

Neurologische Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf

Martinistr.52

2000 Hamburg 20

Anmeldung zur Muskelbiopsie

Betr.

I. Klinische Angaben:

1. Muskelschwäche seit
welche Muskeln?

2. Verlauf? (ohne Progredienz, geringe Progredienz, schnelle Progredienz,
chronisch, episodisch, akut)
3. Muskelschmerzen oder Druckschmerz der Muskeln?
4. Myotone Reaktion? (spontan, nach Perkussion, EMG)
5. Faszikulieren? (generalisiert, diffus, isoliert, wo?.....)
6. Myasthenische Reaktion? (generalisiert, faziopharyngeal, oculär)
7. Subjektive Ermüdbarkeit?
8. Muskelkrämpfe?
9. Atrophie?
welche Muskeln?

(Pseudo)Hypertrophie?
welche Muskeln?

10. Verteilungsmuster der betroffenen Muskeln
(proximal/ distal/ vornehmlich untere Extremitäten/ vornehmlich obere Extremitäten/
asymmetrisch/ Gesichtsmuskulatur/ Zunge/ äußere Augenmuskeln/ Dysphagie/
Atemmuskeln)
11. Kontrakturen?
wo?
12. Missbildungen?
13. Hautveränderungen? (Sklerodermie, Dermatitis, Akrodermatitis, Erythematodes,
sonstige.....)
14. Hinweise auf Erkrankungen des ZNS?
welche?
15. andere neurologische Krankheiten?

Kapitel 7: Anhang

16. andere Krankheiten? (Nieren, hämatologisch, endokrinologisch, Thyroidea, Cushing, Addison, Diabetes, Alkohol, Kollagenosen)

Einzelheiten:

17. vorausgegangene Therapie (insbesondere Steroide, Hormone):

18. Ist der Patient derzeit gehfähig, im Rollstuhl, bettlägerig?

19. Genetische Informationen (insbesondere Familienanamnese, maligne Hyperthermie?, Kosanguinität?):

20. Sonstige klinische Angaben:

II. Labordaten:

1. BSG

2. Serumentzyme: GOT.....U/l
GPT.....U/l
LDH.....U/l
Aldolase.....U/l
CK.....U/l

3. Muskelbelastungstest:

4. Blutbildbesonderheiten?

5. Rheumafaktoren:

6. Antikörper (insbesondere Muskel-AK):

III. EMG: (o.B., neurogene Veränderungen, myopathische Veränderungen, myasthene Reaktion?)

Einzelheiten:

Nervenleitgeschwindigkeit? (motorisch, sensibel):

IV. frühere Muskel- oder Nervenbiopsien?

(welcher Muskel/ Nerv?, wann?, von wem befundet?, Ergebnis?):

V. Klinische Diagnose:

.....
(Unterschrift des Arztes)

Kapitel 7: Anhang

Bei der Muskelbiopsie auszufüllen:

1. Datum der Biopsie:
2. Operateur:
3. Entnommener Muskel (rechts/links):
 - a.) Fixierung Gefrierschnitt (Versandt in Trockeneis)
 - b.) Glutaraldehyd (Versandt in Phosphatpuffer)
4. Besonderheiten:
5. Bemerkungen:

.....
Unterschrift des Operateurs

Abb. 7.01: Anmeldung zur Muskelbiopsie/ Befundbogen der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (abgetippt)

8 Abkürzungsverzeichnis

Tab. 8.01: Abkürzungen und deren Bedeutung

Abkürzung	Bedeutung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C 3	Komplementfaktor 3
CK	Creatinkinase
CIDP	Chronische Polyneuritis
DM	Dermatomyositis
DM 1	Myotone Dystrophie Typ 1
EM	Elektronenmikroskop
EMG	Elektromyographie
FSH	Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie
GBS/GB	Guillain-Barré Syndrom
GG	Gliedergürteldystrophie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GSD	<i>glycogen storage disease</i>
HSMN	Hereditär sensorisch-motorische Neuropathie
HSAN	Hereditär sensible und autonome Neuropathie
IBM	Einschlusskörpermyositis
Ig	Immunglobulin
LDH	Lactatdehydrogenase
MAD	Myoadenylat-Desaminase-Mangel
MD	Muskeldystrophie
MG	Myasthenia gravis
MRT	Magnetresonanztomographie/ Kernspintomographie
MHC 1	<i>major histocompatibility complex 1</i>
MHC 2	<i>major histocompatibility complex 2</i>
NADH	Nikotinamidadenindinukleotid
NL	Fallnummer der Neurologie
PAS	<i>Periodic acid–Schiff</i>
PFK	Phosphofruktokinase
PM	Polymyositis
PNP	Polyneuropathie
SDH	Succinatdehydrogenase
SMA	Spinale Muskelatrophie

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Christian Hagel möchte ich für die mir gegebene Möglichkeit zur Promotion und die Überlassung des Themas danken. Seiner fachkundigen Unterstützung und Betreuung kommt ein erheblicher Anteil am Gelingen dieser Arbeit zu.

Mein besonderer Dank gilt Wolfgang Distler für die äußerst hilfreichen Ratschläge bezüglich der statistischen Datenauswertung und seiner stets konstruktiven Kritik.

Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mich immer unterstützt haben.

10 Lebenslauf

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....

Christine Pfanzelt