

3 Morphologische Untersuchungen bei Polyneuropathien – Nerven- und Muskelbiopsie

D. Heuß

3.1 Einführung

Eine Nerven-/Muskelbiopsie zur Abklärung einer PNP ist keine Screeningmethode und wird zur Klärung spezifischer Fragen durchgeführt, denn die pathomorphologischen Reaktionen des peripheren Nervensystems ermöglichen nicht immer eine spezifische Interpretation. Andererseits ist auch eine Polyneuropathie klinisch-phänomenologisch ätiologisch zuweilen unspezifisch. Berücksichtigt man, dass gerade bei der definitiven histologischen Diagnose einer Vaskulitis in verschiedenen Studien 24 % bis 78 % Patienten klinisch nicht den für eine Vaskulitis richtungsweisenden Verteilungstyp einer Multiplexneuropathie, sondern eine symmetrische Polyneuropathie haben (Collins et al. 2000, Engelhardt 1994, Gabriel et al. 2000), wird deutlich, dass in vielen Fällen einer PNP die Nerven-/Muskelbiopsie zur Ursachenforschung erforderlich ist. Da eine kombinierte Nerv-Muskel-Biopsie häufiger den Nachweis einer Vaskulitis als die Nervenbiopsie allein erbringt, sollte in der Regel zusammen mit der Nervenbiopsie auch die Muskelbiopsie durchgeführt werden (Collins et al. 2000, Leuschner et al. 2001, Said 2001, Schröder 1998).

3.2 Indikation für eine Biopsie

Unter den Untersuchungsverfahren zur Diagnostik einer Polyneuropathie werden Nerven- und Muskelbiopsie wegen der invasiven Natur generell erst dann durchgeführt, wenn eine hinreichende Klärung der Differenzialdiagnose mit nichtinvasiven Methoden nicht möglich ist (Heuss u. Hecht 2001, Heuss et al. 2005) und sich aus der Diagnose eine Behandlungskonsequenz für den Patienten ergibt. Dies ist insbesondere der Fall bei Vaskulitiden wegen der erforderlichen Immunsuppression (Heuss et al. 2003).

Die Diagnose einer Neuritis, also einer Entzündung des Nervenparenchyms, ohne charakteristische klinische, liquoranalytische und elektrophysiologische Zeichen einer chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) oder einer chronischen inflammatorischen axonalen Polyneuropathie (CIAP), kann zuweilen nur morphologisch gestellt werden.

Bei den hereditären Neuropathien ist die Biopsie mit dem Fortschritt der Genetik in den Hintergrund getreten, dies gilt bei entsprechender Familienanamnese auch für die Amyloidneuropathie. Andererseits kann gerade bei einer sporadischen Manifestation einer hereditären Neuropathie, welche genetisch (noch) nicht fassbar ist, mittels

Tabelle 3.1 Indikation für eine Biopsie

- nichtsystemische vaskulitische Neuropathie (NSVN)
- asymmetrische diabetische PNP (Schwerpunkt-PNP, diabetische Amyotrophie) → zusätzliche Vaskulitis? (evtl. auch in distalen Abschnitten des PNS)
- hereditär motorisch-sensorische Neuropathien (HMSN) I-VI, tomakulöse Neuropathie (HNPP = hereditary neuropathy with liability to pressure palsies) und hereditär sensible-autonome Neuropathien (HSAN) I-V, sofern die Diagnose nicht nichtinvasiv gestellt werden kann, insbesondere auch zur Differenzialdiagnose einer entzündlichen Ursache
- atypische chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) oder V. a. chronische inflammatorische axonale PNP (CIAP)
- Sarkoidose
- Lepra
- Amyloid-PNP (evtl. primär Biopsie der Rektumschleimhaut)
- Tumordinfiltration, z. B. Neurolymphomatose (Infiltration des PNS mit Lymphomzellen)
- Polyglucosankörper-Erkrankung
- Riesenaxonneuropathie
- neuroaxonale Dystrophien
- lysosomale und peroxisomale Speicherkrankheiten mit PNS und ZNS-Beteiligung (z. B. metachromatische Leukodystrophie, Adrenoleukodystrophie)
- Tumoren

Ausschluss anderer Ursachen die Diagnose untermauert werden.

Tabelle 3.1 zeigt die häufigsten Formen der Neuropathien, bei denen eine Biopsie sinnvoll sein kann.

3.3 Auswahl des Nerven, Durchführung, Komplikationen

3.3.1 Auswahl des Nerven

In der Regel wird eine Biopsie des N. suralis durchgeführt. Bevorzugt entscheidet man sich für diese Biopsie, wenn die klinischen und elektrophysiologischen Befunde auf ein Betroffensein dieses Nerven schließen lassen. Allerdings kann der Patient **Sensibilitätsstörungen** im Versorgungs-

gebiet des N. suralis haben, und die elektrophysiologischen Befunde sind normal. Dies ist insbesondere bei einer Schädigung dünn myelinisierter und nichtmyelinisierter Nervenfasern der Fall. Gerade zur Klärung der Frage nach einer Vaskulitis des peripheren Nerven schließt ein elektrophysiologischer Normalbefund einen pathologischen morphologischen Befund keineswegs aus.

Andererseits kann, verglichen mit nur geringen oder gar fehlenden pathologischen klinischen Befunden, morphologisch und elektrophysiologisch eine Pathologie vorliegen. Diese Konstellation findet sich manchmal bei **hereditären demyelinisierenden Polyneuropathien**.

In der Regel wird eine kombinierte Biopsie des N. suralis und M. gastrocnemius etwa 15 cm oberhalb der Ferse über einen gemeinsamen operativen Zugang durchgeführt. Alternativ kann der N. peroneus superficialis und Musculus peroneus brevis biopsiert werden. In seltenen Fällen einer Mononeuropathia multiplex mit ausschließlichem Betroffensein der oberen Extremitäten kann der Ramus dorsalis des N. radialis distal am Unterarm biopsiert werden. Bei einer diabetischen Radikuloplexus-Neuropathie (Brunsgarland-Syndrom) kann zur Klärung der Frage einer Perivaskulitis einer der Rr. cutanei anteriores nervi femoralis an der Oberschenkelvorderseite in mittlerer Höhe des Oberschenkels entnommen werden.

3.3.2 Durchführung

Die Biopsie wird unter Lokalanästhesie durchgeführt und ist relativ schmerzlos, denn der Nerv kann vor der Resektion proximal von der Entnahmestelle mit dem Lokalanästhetikum infiltriert werden. Entnommen wird ein mindestens 1,5–2 cm langes Segment. Eine faszikuläre Biopsie ist abzulehnen, da nur mittels einer kompletten Nervenbiopsie auch das Epineurium erfasst wird und die epineuralen Gefäße bei der Vaskulitis überwiegend betroffen sind (Said 2001). Zudem ist die Inzidenz von Komplikationen wie Schmerzen bei einer faszikulären Biopsie nicht geringer (Gabriel et al. 2000). Eine kombinierte Nerv-Muskel-Biopsie erbringt häufiger den Nachweis einer Vaskulitis als die Nervenbiopsie allein, allerdings ist die Anzahl positiver Befunde am Nerven größer als die im Muskel allein (Collins et al. 2000, Leuschner et al. 2001, Said 2001, Schröder 1998).

3.3.3 Komplikationen

Die Biopsie eines sensiblen Nerven resultiert in einer Sensibilitätsstörung im entsprechenden Versorgungsareal. Etwa 24–48 Stunden nach der Biopsie berichten Patienten über spontane Parästhesien, bevorzugt bei Dehnung des proximalen Nervenstumpfes bei bestimmten Lagerungen und Bewegungen der Extremität. Nach 2–3 Wochen werden diese Beschwerden in den meisten Fällen nicht mehr bzw. in milder Form bis 1 Jahr nach der Biopsie angegeben. Allodynie zeigt sich nach 12 Monaten noch bei 19% der Patienten. 18 Monate nach der Biopsie sind 90% der Patien-

ten beschwerdefrei. Durch zentripetale kollaterale Sprossung benachbarter Nerven verliert sich auch die Hyp-/Anästhesie bzw. -algesie (Theriault et al. 1998). Über Komplikationen wie Blutungen, Infektionen und Beinvenenthrombose muss der Patient aufgeklärt werden.

3.4 Morphologische Methodik

Ein Teil der **Nervenbiopsie** wird für immunhistochemische Untersuchungen tiefgefroren, ein weiterer Teil paraformaldehydfixiert in Paraffin eingebettet. Für Semidünnschnittuntersuchungen zur Beurteilung von Nervenfasern und Gefäßen und evtl. elektronenoptische Untersuchungen wird Gewebe in Glutaraldehyd fixiert und in Kunststoff eingebettet. Kryostat- oder Paraffinmaterial wird für Routinefärbungen (HE, Gomori-Trichrom) verwendet, ergänzt durch eine Kongorot-Färbung zum Nachweis von Amyloid und eine Eisenfärbung als möglicher Hinweis für eine nekrotisierende Vaskulitis.

Bei Verwendung geeigneter Antikörper kann am Paraffinmaterial **Immunhistochemie** zur Darstellung von Makrophagen und T-Zellen durchgeführt werden. Meist allerdings werden Kryostatschnitte für die immunhistochemische Darstellung von Entzündungszellen verwendet. Der besseren Erhaltung von antigenen Bindungsstellen im Kryoschnitt steht die unspezifische (falsch-positive) Bindung mancher Antikörper und die bessere Strukturhaltung im schonend fixierten Paraffinschnitt gegenüber. Die Anfertigung von Stufenschnitten des Nerven wird empfohlen, da sonst bei der Differentialdiagnose einer Vaskulitis in einem nicht unerheblichen Teil falsch-negative Befunde resultieren (Leuschner et al. 2001).

Für die **Aufarbeitung der Muskelbiopsien** zur Abklärung bei Polyneuropathien wird ebenfalls Kryostat- oder Paraffinmaterial für Routinefärbungen (HE, Gomori-Trichrom) verwendet, ergänzt durch eine Kongorotfärbung. Zusätzlich müssen enzymhistochemische (ATPase, NADH) und immunhistochemische Verfahren (Phänotypisierung von Entzündungszellen) am zuvor tiefgefrorenen unfixierten Muskelgewebeschnitt durchgeführt werden. ATPase- und NADH-Färbungen dienen morphometrischen Betrachtungen, die Phänotypisierung von Entzündungszellen ist in der Diagnostik von Vaskulitiden unerlässlich.

Details zur Herstellung der Gewebeproben und deren Transport müssen in Absprache mit einem neurohistologischen Speziallabor erfolgen.

3.5 Formalpathogenetische Pathomorphologie

Die krankheitsverursachenden Noxen können das periphere Nervensystem an unterschiedlicher Stelle schädigen, so dass unterschiedliche pathomorphologische Bilder entstehen (Midroni u. Bilbao 1995, Schröder 1999). Für die ätio-

Tabelle 3.2 Formalpathogenetische Pathomorphologie

Axonopathie	z. B. alkoholtoxische PNP
Myelinopathie	z. B. klassisches Guillain-Barré-Syndrom
Neuronopathie	z. B. Pyridoxin-(Vitamin B6)-Hypervitaminose
Vaskulopathie	z. B. vaskulitische PNP

logische Abklärung einer PNP ist es hilfreich zu fragen, welche Pathologie vorliegt. Tabelle 3.2 zeigt eine entsprechende exemplarische Zuordnung.

3.5.1 Einteilung der morphologischen Befunde bei Nerven- und Muskelbiopsien

Morphologische Befunde bei Nerven- und Muskelbiopsien lassen sich in einerseits krankheitsspezifische, pathognostische und andererseits pathologische, aber krankheitsunspezifische Befunde einteilen. Tabelle 3.3 zeigt die entsprechende Zuordnung.

Die Abbildungen (Abb. 3.1 bis 3.12 – Bildtafel I – VII) geben einen Überblick über die wichtigsten pathomorphologischen Befunde in der Differenzialdiagnostik von Polyneuropathien.

Tabelle 3.3 Einteilung der morphologischen Befunde von Nerven- und Muskelbiopsien bei Polyneuropathien

<i>krankheitsspezifische, pathognostische Befunde</i>	<i>pathologische, aber krankheitsunspezifische Befunde</i>
Nervenbiopsien	
Amyloid-Neuropathien	Neuropathien vom demyelinisierenden Typ
Polyglucosan-Neuropathie	Neuropathien vom neuronalen Typ
Riesenaxonneuropathie	Neuropathie mit Demyelinisierung und axonaler Schädigung
hereditär motorisch-sensorische Neuropathien (HMSN) I, III	
hereditär sensible-autonome Neuropathien (HSAN) II, IV, V	
tomakulöse Neuropathie (HNPP)	
Vaskulitiden	
Neuritiden (GBS, CIDP, CIAP), Lepra	
neuroaxonale Dystrophie	
lysosomale und peroxisomale Speicherkrankheiten mit PNS und ZNS-Beteiligung (z. B. metachromatische Leukodystrophie, Adrenoleukodystrophie)	
Tumoren	
Muskelbiopsien bei Polyneuropathien	
Vaskulitiden	neurogene Muskelatrophie
Amyloidose	

Literatur

- Collins MP et al. Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000; 55: 636–43.
- Engelhardt A. *Vaskulitische Neuropathien. Theorie und Forschung Medizin.* Regensburg: Roderer, S; 1994.
- Gabriel CM, Howard R, Kinsella N. Prospective study of the usefulness of sural nerve biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 442–6.
- Harati Y, Niakan E. The clinical spectrum of inflammatory-angiopathic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(11): 1313–6.
- Heuss D et al. Leitlinie „Diagnostik bei Polyneuropathien“ im Auftrag der Kommission „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ für die „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“ (AWMF); 2005.
- Heuss D, Hecht M. Ätiologische Abklärung einer Polyneuropathie. *Klin Neurophysiol* 2001; 32: 1–9.
- Heuss D, Schlotter-Weigel B, Sommer C. Diagnostik und Therapie der vaskulitischen Neuropathie – Bundeseinheitliche Konsensuspapiere im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003; 71: 172–86.
- Leuschner T, Neundörfer B, Heuss D. Reliability of morphological methods in vasculitic neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2001; 6: 156.
- Midroni G, Bilbao JM. *Biopsy diagnosis of peripheral neuropathy.* Boston, Oxford, Melbourne, Singapore, Toronto, Munich, New Delhi, Tokyo: Butterworth-Heinemann; 1995.
- Said G et al. The peripheral neuropathy of necrotizing arteritis: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 1988; 23: 461–5.
- Said G. Value of nerve biopsy? *Lancet* 2001; 357: 1220–1.
- Schröder JM. *Pathologie peripherer Nerven.* Berlin: Springer; 1999.
- Schröder JM. Recommendations for the examination of peripheral nerve biopsies. *Virchows Arch* 1998; 432: 199–205.
- Theriault M et al. A prospective quantitative study of sensory deficits after whole sural nerve biopsies in diabetic and nondiabetic patients. Surgical approach and the role of collateral sprouting. *Neurology* 1998; 50: 480–4.