

Aus der Nervenklinik der Universität München
(Direktor: Prof. K. KOLLE)

Zur pathologischen Anatomie der neuralen Muskelatrophie*

Von

JOACHIM-ERNST MEYER

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Februar 1958)

Unsere Kenntnis von der Morphologie der degenerativen Systemerkrankungen ist lückenhaft, weil bei der Chronizität dieser Leiden nur wenige Fälle zur Sektion gelangen. Besonders klein ist die Zahl relativ vollständiger Untersuchungen bei denjenigen Systematrophien, die auch das periphere Nervensystem befallen. Die Beschreibung der pathologisch-anatomischen Befunde bei einem Fall von neuraler Muskelatrophie bedarf daher keiner besonderen Begründung. Der 1955 erschienene Handbuchbeitrag von KRÜCKE faßt alle bisherigen Ergebnisse zusammen; aus ihm ergeben sich auch die wichtigsten Fragestellungen für die Bearbeitung neuer Fälle.

Emil D. (306/47), der mit 55 Jahren wenige Tage vor seinem Tode in die hiesige Klinik eingeliefert wurde, hatte seit 10 Jahren, in stärkerem Maße seit 6 Jahren einen Muskelschwund mit zunehmender Schwäche der Extremitäten bei sich bemerkt. Seine damals 70jährige Schwester soll seit 20 Jahren mit den gleichen Störungen zu tun haben. Der langsam fortschreitende Muskelschwund begann bei D. in den Beinen und griff dann auf die Arme über; nennenswerte Seitenunterschiede haben niemals bestanden. Keine Schmerzen, Parästhesien, Blasen- oder Mastdarmerkrankungen. Seit 2—3 Jahren war D. ein vermehrtes Schlafbedürfnis aufgefallen. Anamnestisch ist eine luische Infektion mit 31 Jahren zu erwähnen. Zwei kombinierte Kuren, regelmäßige Kontrollen des Blutes und zwei Liquoruntersuchungen verliefen negativ. In der Klinik waren die Reaktionen im Liquor negativ, im Blut war M. K. R. II schwach positiv, die Wa.R. negativ.

Klinischer Befund (27. 2. 1947). Pyknischer Habitus, erhebliche Stammfettsucht, Lippencyanose, Tachykardie, keine Herzverbreiterung, RR 105/70. Emphysematöser Thorax.

Neurologischer Status. Pupillen verzogen, li. enger als re.; beiderseits träge und unausgiebige Reaktion auf Licht und — weniger auffallend — auf Konvergenz; beiderseits leichte Abducensschwäche. Grober Zungentremor. Hirnnerven sonst unauffällig.

Alle Eigenreflexe fehlen, ebenso die Bauchhautreflexe (fettreiche Bauchdecken). Keine pathologischen Reflexzeichen. Nach distal zunehmende Atrophien der Arme und Beine, die an den kleinen Handmuskeln und an Fuß- und Wadenmuskeln hochgradig sind. Krallenhände, Storchenebene mit typischem, breitbeinigem Steppergang, Fußspitzen schleifen am Boden. Hypotonie der Muskulatur. Keine Störungen

* Herrn Professor K. KOLLE zum 60. Geburtstag gewidmet.

der Oberflächen- und Tiefensensibilität, keine groben trophischen Störungen, nur kühle Extremitäten. Verdickte Nervenstämmen sind nicht zu tasten. Bei der *elektrischen Untersuchung* läßt sich an den kleinen Handmuskeln und im Peroneusgebiet eine totale Entartungsreaktion nachweisen.

Psychisch. Deutliches organisches Psychosyndrom, aber keine groben intellektuellen Ausfälle. Pat. ist stumpf und interesselos, verlangsamt und leicht erregbar.

Im lumbalen *Liquor* 24/3 Zellen, Gesamteiweiß 2,3, Globulin 0,3, Albumine 2,0. Kleine Linkszacke (im 4. Röhrchen bis V) in der Normomastixreaktion.

Nach wenigen Tagen traten unerwartet Atemstörungen auf. Pat. wurde benommen, bekam subfebrile Temperaturen. Am 6. 3. 1947 bei guten Kreislaufverhältnissen plötzlicher Tod durch „zentralen Atemstillstand“.

Klinische Diagnose. Neurale Muskelatrophie. Eine Körpersektion konnte nicht vorgenommen werden.

Untersuchung des Nervensystems*. 1660 g schweres, blutreiches Gehirn, Basisgefäße überall zart. Äußerlich und auf Frontalschnitten nichts Auffälliges. Das ebenfalls recht blutreiche Rückenmark zeigt makroskopisch keinen krankhaften Befund, speziell keine Atrophie.

Histologisch: Gehirn. Einzelne perivenöse lymphocytäre Infiltrate in verschiedenen Teilen der weißen Substanz, wenige Gliaknötchen im Brückenfuß, Ependymverlagerung am Boden des IV. Ventrikels. Sonst kein auffallender Befund am Großhirn. Unverminderter Nervenzellbestand in der Rinde; auf Silberpräparaten vom Cortex lassen sich nirgends senile Veränderungen nachweisen.

Im Kerngebiet von Oculomotorius und Abducens, außerdem im Nucleus reticularis tegmenti zeigen mindestens ein Drittel aller Zellen schwere Veränderungen. Viele sind nur noch relativ große, abgerundete, ganz blasse Gebilde, die sich im Nissl-Präparat durch eine leicht blau-grünliche Tüngierung gerade noch vom Grund abheben. Sie besitzen meist keinen Kern mehr, aber noch Kernreste an der äußersten Zellperipherie. Neben diesen Formen findet man alle Übergänge zum typischen Bild der primären Reizung. Was an den meisten dieser Zellen auffällt, sind schon im Nissl-Bild eben erkennbare, photographisch allerdings nicht reproduzierbare zopfig-strähnlige Strukturen im Zell-Leib (Abb. 7a). Sie sind in den blassen kernlosen Kugeln am deutlichsten. (BEHEIM-SCHWARZBACH hat kürzlich am Coeruleus in der Kresyl-Violett-färbung gleiche Zellveränderungen bei Parkinsonismus beschrieben und abgebildet.) Im Silberbild zeigen sie sich als typische Alzheimersche Fibrillenveränderungen, dabei weisen die kugeligen Zellen oft die von CERMELY bei Senil-Dementen beschriebene dichte Gitteranordnung auf, während man in langgestreckten Zellkörpern die üblichen drahtigen Bildungen findet (Abb. 7 b u. c). Besonders bemerkenswert ist die strenge lokale Begrenzung der Zellveränderungen, so ist z. B. der dem Oculomotorius benachbarte Nucl. N. trochlearis vollkommen intakt.

Rückenmark. Deutliche, cranialwärts etwas zunehmende Entmarkung der Hinterstränge; dabei ist der Fasciculus medialis (GOLL) in allen Höhen etwas stärker betroffen als der laterale Anteil. Leichte diffuse Entmarkung der gesamten Randzone des Rückenmarks. Fast vollständige Entmarkung der vorderen Wurzeln. Die hinteren Wurzeln sind ebenfalls aufgehellt, aber weniger stark. Ihre Entmarkung entspricht etwa der in den Hintersträngen. Die Wurzeleintrittszonen sind beiderseits besser erhalten als die Hinterwurzeln und Hinterstränge (Abb. 1). Auffallend hochgradige Markscheidenauffreibungen findet man am Übergang von der Lissauerschen Randzone in das Hinterhorn.

* Seinerzeit im Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie untersucht. Herr Prof. SCHOLZ hatte die Freundlichkeit, mir den Fall zur wissenschaftlichen Bearbeitung jetzt ganz zu überlassen.

Die Wurzeln, vor allem die vorderen, sind etwas verdickt. Die Ursache der Verdickung deckt die v. Gieson-Färbung auf; es handelt sich um eine starke *Wucherung* des Endo- und Perineuriums (Abb. 2). Dadurch beträgt der Durchmesser der degenerierten Nervenfasern oft das Doppelte der normalen. Man kann auf den Querschnittsbildern zwei typische Degenerationsformen unterscheiden, zwischen denen es aber alle Übergänge gibt: 1. Die anstelle der Markscheiden gewucherten Schwannschen Zellen haben sich zu — nicht kompakten, sondern mehr wabig aufgelockerten — Büngnerschen Bändern formiert; dabei erinnern die Schwannschen Zellen an embryonale Zellformen und sind von einem im v. Gieson-Präparat

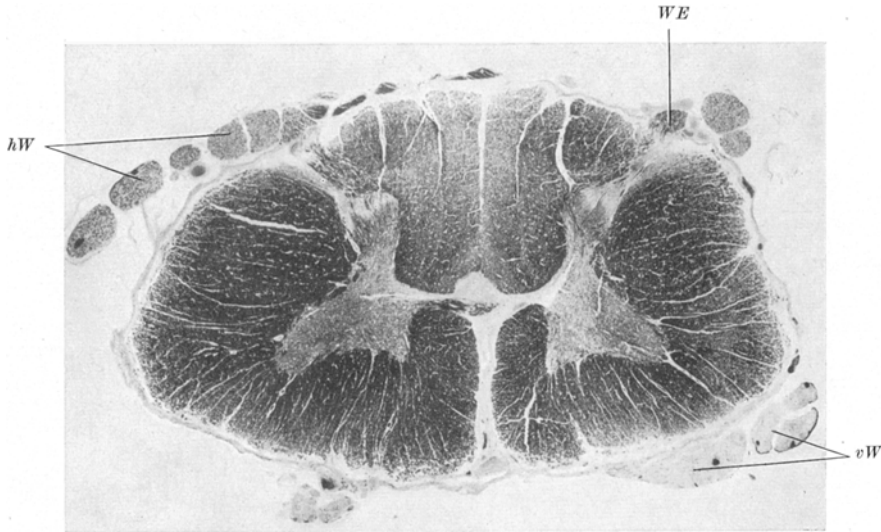


Abb. 1. Entmarkung der Wurzeln und Hinterstränge. Die Wurzeintrittszonen (WE) relativ intakt. Vordere Wurzeln (vW) stärker entmarkt als hintere Wurzeln (hW). Diffuse Entmarkung der Randzone des Rückenmarks. Halsmark. Markscheidenfärbung (SCHRÖDER)

nur zart rot gefärbten Netz kollagener Fasern durchzogen (Abb. 2a u. c). 2. Das Lumen der degenerierten Nervenfasern enthält grobe kollagene und retikuläre Fasern, welche zwiebelschalen- oder lamellenförmig angeordnet sind; in den Spalträumen finden sich nur noch vereinzelt Schwannsche Zellen (Abb. 2b, d u. e). In den Wurzeln überwiegen die Büngnerschen Bänder, im peripheren Nerven (N. tibialis aus der Kniekehle) und in der Cauda die Zwiebschalenformationen. An einzelnen Stellen, vor allem in Nähe der perineuralen Septen ist das Lumen der degenerierten Fasern von kollagenem Gewebe ganz ausgefüllt, hier fehlen Spalträume. Vereinzelt intakte Markscheiden mit ihrer charakteristischen Rosettenstruktur finden sich auch noch inmitten schwer veränderter Gebiete. Die Mehrzahl der im Perineurium gelegenen Gefäße zeigen eine verbreiterte strukturlose Wand von opak-rosa Farbe.

Der *Vorderhornzell*bestand ist außerordentlich schwer zu beurteilen. Oft wechselt die Zahl der noch erhaltenen Zellen auf nahe beieinander gelegenen Schnitten erheblich. Sicher ist die Zellzahl vermindert. Bei Durchmusterung vieler Präparate wird man schätzen können, daß höchstens ein Viertel aller Zellen fehlen. Vielleicht der gleiche Teil zeigt Veränderungen der Zellstruktur. Am häufigsten ist nicht die einfache Atrophie, die sich hier nur an einzelnen Zellexemplaren sicher nachweisen läßt, sondern die Schrumpfung. Die Zellen einschließlich des Kerns sind in allen

Dimensionen verkleinert, dunkler, ihre Fortsätze wie dürre Äste auf weitere Entfernung sichtbar. Einzelne, noch nicht geschrumpfte Zellen enthalten große Ballen Lipofuszinpigment; im Seitenhorn kommen größere Vacuolen vor. Nirgends findet sich das Bild der primären Reizung.

Holzer-Färbungen gelangen nicht, nach den Nissl-Präparaten ist die Glia im Vorderhorn deutlich, in den Hintersträngen etwas vermehrt. Auf Längsschnitten

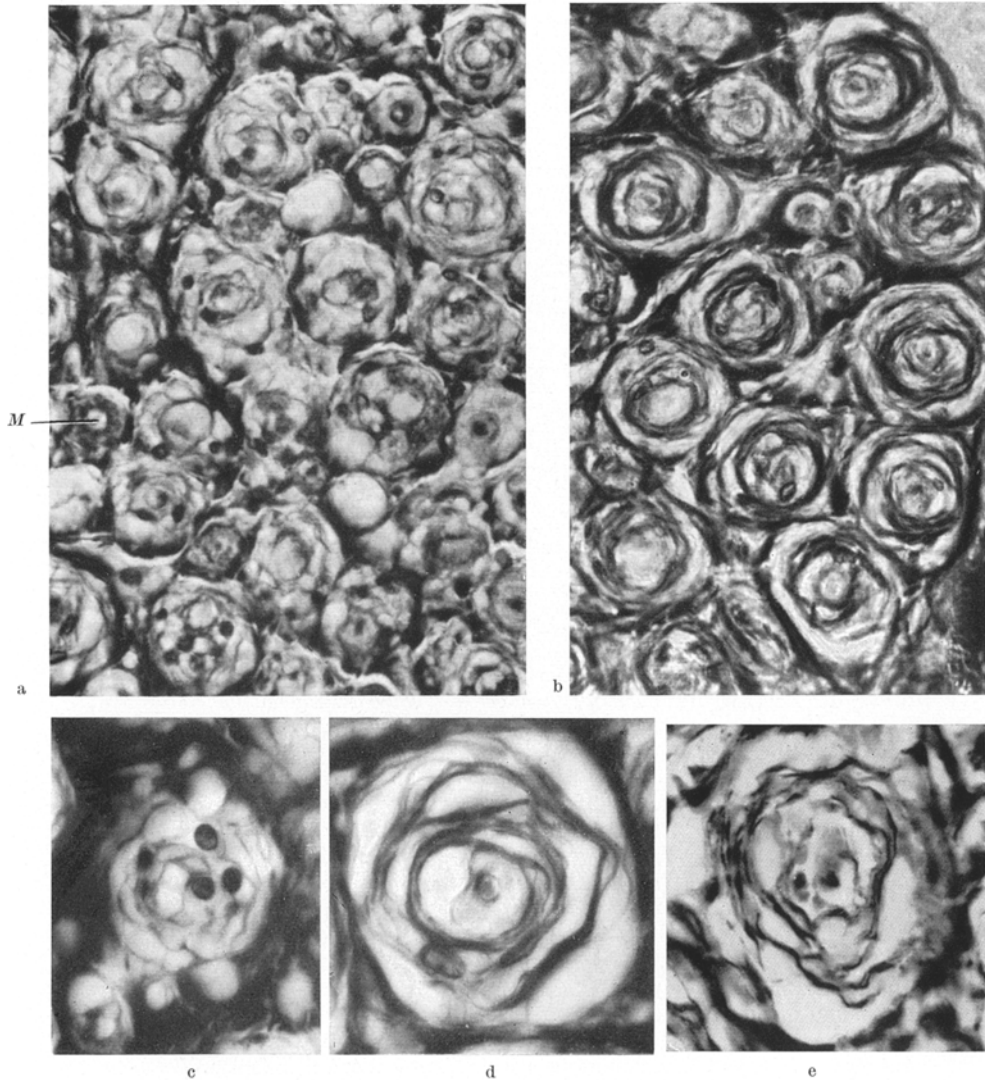


Abb. 2 a—c. Wucherung des Endoneuriums. a und c frischeres Stadium mit quergeschnittenen Büngner-Bändern; bei *M* noch intakte Markscheide. b, d, e Endzustand (Zwiebelschalenformation); in b und d die kollagenen, in e die retikulären Fasern. a—d van Gieson-, e Perdrau-Färbung

des Rückenmarks fällt eine Knäuelung und Schlängelung einiger Pricapillaren und kleiner Arterien auf. An den Wurzeln kommen mehrfach lymphocytäre Infiltrate zur Beobachtung. Nirgends zeigt sich ein Fettabbau.

Auf Rückenmarkslängsschnitten erkennt man, abgesehen von einer erheblichen Vermehrung der Corpora amylacea, im Vorderhorn und zum Teil auch in der Clarke'schen Säule zahlreiche rundliche und ovale Gebilde verschiedener Größe, die sich — im Gegensatz zu den Corpora amylacea — stark mit Silber imprägnieren. Es handelt sich um pathologische Endformationen degenerierter (sensibler) Axone. Mehrfach liegen solche großen, kugeligen Gebilde in unmittelbarer Nähe von Ganglienzellen (Abb. 3).

Die *Spinalganglien* zeigen nur ganz geringfügige Veränderungen, nämlich eine Zunahme des Kapselpigments und vereinzelte pathologisch erscheinende Vacuolisierungen der Nervenzellen. Keine Reduktion der Zellzahl, keine Residualknötchen.

Periphere Nerven. Zur Untersuchung standen die Caudanerven und ein Stück des N. tibialis aus der Kniekehle zur Verfügung. Überall fand sich eine schwere diskontinuierliche Markscheidendegeneration. Am N. tibialis waren im Gegensatz zu den Caudanerven im Längsschnitt praktisch kaum mehr unveränderte Fasern nachweisbar (Abb. 4c, S. 268), während andererseits die Regenerationserscheinungen in der Cauda viel ausgesprochener waren.

Die degenerativen Veränderungen. Besonders auffallend ist folgendes Bild der Entmarkung: Zunächst einwandfrei gefärbte markhaltige Fasern verlieren plötzlich ihre Schwärzung, ohne Übergang erscheinen sie nur noch als leicht grau tingierte, aber stark geschwollene Schläuche. Die Veränderungen dieser Art beginnen bzw. enden manchmal, aber keineswegs immer an einem Ranvier'schen Schnürring (Abb. 4a, S. 268). Parallel gehen Veränderungen am Achsencylinder. Mit der Anschwellung der Markscheide verbreitert sich auch das Axon meist in Form spindelförmiger Anschwellungen wobei es gleichzeitig seine zentrale Lage verlieren kann (Abb. 4b, S. 268). Die Auftreibungen des Axons können bis zur Bildung großer ovaler heller Blasen oder auch zur Auflösung führen. Daneben kommen aneinandergereihte Spindeln mit dem Bild des „effilochement“, also der Aufbündelung von Neurofibrillen vor. Fragmentierungen des Achsencylinders lassen sich an vielen Stellen nachweisen. Besonders häufig ist der körnige Zerfall, wobei die gewöhnlich als verklumpte Neurofibrillenreste angesprochenen Partikel nicht selten parallel ausgerichtet liegen und dabei in Richtung und Abstand den Schmidt-Lantermann'schen Einkerbungen folgen. Diesen Strukturen im Silberbild entspricht wahrscheinlich die gefleckte Degeneration einzelner Fasern bei Markscheidenfärbung: in ganz kurzen Abschnitten wechseln entmarkte und gut erhaltene Abschnitte ab (Abb. 4c, S. 268). Völlig entmarkte Fasern, die sich als blaßgrau tingierte Schläuche darstellen, zeigen nichts von der normalen Fischflossenstruktur, wohl aber eine cylindrokönische Segmentierung, deren Abstand mit dem der Schmidt-Lantermann'schen Einkerbungen übereinzustimmen scheint.

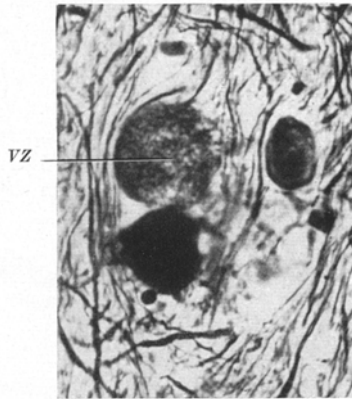


Abb. 3. Pathologische Endformationen im Rückenmarkslängsschnitt in unmittelbarer Nähe einer Vorderhornzelle (VZ). Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY im Block

SHIMAZONO hat in experimentellen Untersuchungen den körnigen Zerfall der Achsencylinder genauer studiert. Die spindeligen, zum Teil auch vacuolisierten Auftreibungen und das Cajalsche effilochement sind von SCHOB bei einem multiple Sklerose-Fall eingehend beschrieben worden.

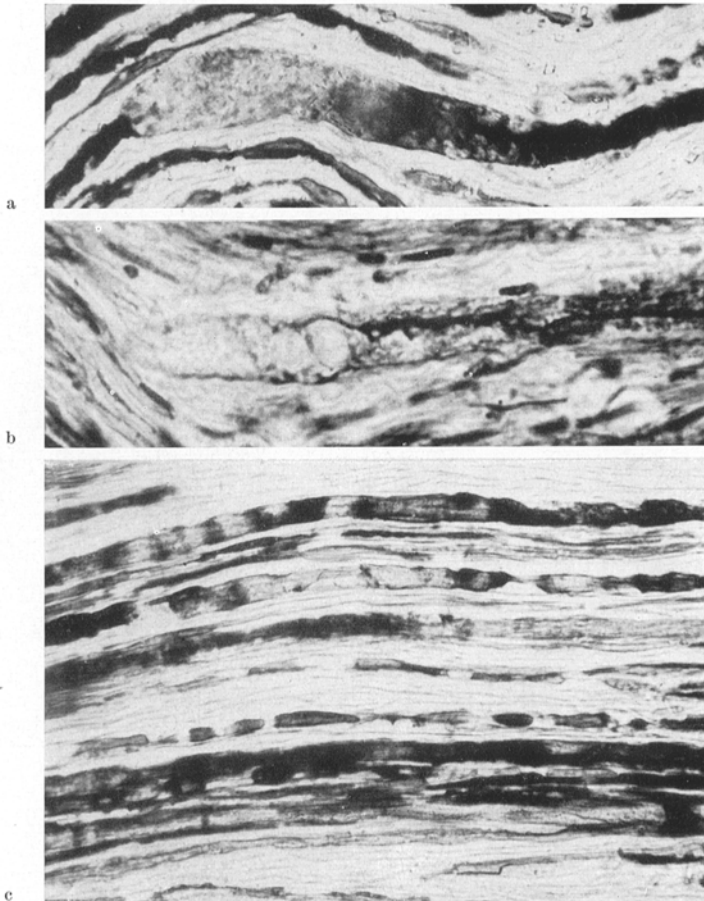


Abb. 4 a—c. Degeneration: a und b am Wurzelnerven, c am N. tibialis. a Entmarkung und Schwellung, die nach links an einem Ranvierschen Schnürring endet. b der gleiche Vorgang bei Silberimprägnation: der geschwollene Achsencylinder verliert seine zentrale Position, teilt sich und löst sich auf. c hochgradige Entmarkung ohne Zeichen frischeren Zerfalls. a und c Markscheidenfärbung (SCHRÖDER); b Silberimprägnation (BIELSCHOWSKY)

Die regenerativen Veränderungen. Am längsgeschnittenen Nerven zeigt die Bielschowsky-Färbung in beträchtlicher Zahl feinste Fasern; ihr Durchmesser ist viel geringer als der eines intakten Achsencylinders, sie imprägnieren sich gut mit Silber (Abb. 5a). Die Fasern verflechten sich und folgen in ihrem Verlauf nicht streng einem bestimmten Achsencylinder bzw. einer degenerierten Markscheide. Die Fasern werden an vielen Stellen von Schwannschen Kernen begleitet, die ihnen — gelegentlich deutlich alternierend, wie dies SPIELMEYER beschrieben hat — mit der Längs-

achse anliegen. Im zugehörigen Markscheidenbild finden sich dünne markhaltige Fasern, die spiralig ineinander verflochten sind und so den von PERRONCITO beschriebenen schraubenartigen Gewinden regenerierender Fasern ähneln (Abb. 5b). Es ist schwer zu beurteilen, ob sie immer innerhalb eines Büngnerschen Bandes verlaufen, in der Regel ist dies aber der Fall. Wie bei der Regeneration nach Nervendurchtrennung übertrifft die Zahl der regenerierenden Fasern wenigstens an einzelnen Stellen die der Achsencylinder des intakten Nerven.

Die übrigen Befunde am peripheren Nerven. Das perineurale Fettgewebe ist etwas vermehrt, fettige Abbauprodukte werden nirgends sichtbar, auch nicht im Bereich der stärksten Degeneration. Einzelne perivaskuläre Infiltrate in Gefäßnähe. Sehr starke Vermehrung der Schwannschen Zellen.

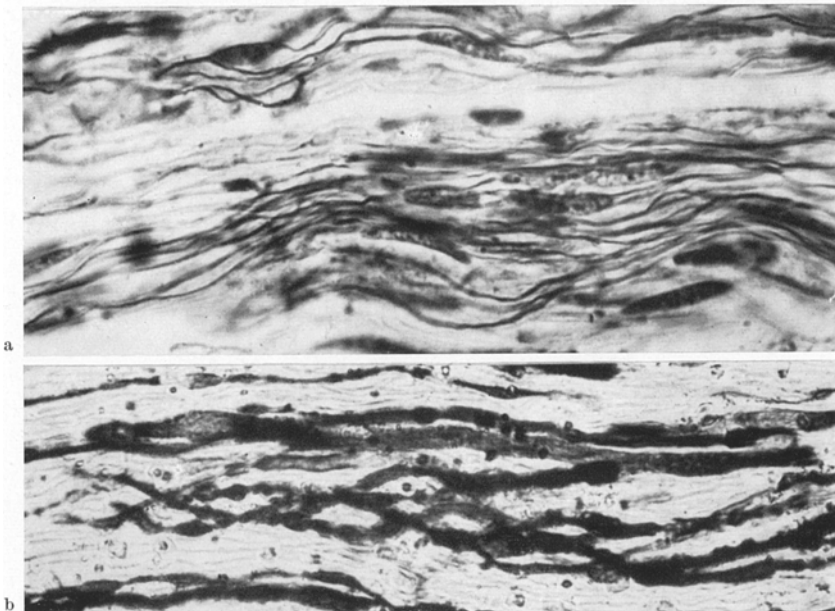


Abb. 5. Regeneration im peripheren Nerven: a Auswachsen zahlreicher kleinster Fasern (Hyperneurotisation). Silberimprägnation (BIELSCHOWSKY). b Wieder bemerkte regenerierende Nervenfasern, die sich ähnlich den Perroncitoschen Spiralen formieren. Markscheidenfärbung (SCHRÖDER)

Muskulatur (aus dem Daumenballen). Es ergibt sich ein sehr wechselndes Bild; denn neben gut erhaltenen Bündeln zeigen andere eine hochgradige Atrophie, wobei fast immer zwischen den dünnen atrophischen Fasern auch einzelne hypertrophische Fasern liegen (Abb. 6, S. 270). Die atrophischen Abschnitte bilden meist geschlossene Felder und schließen sich als Zipfel besser erhaltenen oder intakten Gebieten an. Hypertrophische und normal große Fasern zeigen oft Spaltbildungen, seltener eine mehr schaumig-feinvacuolige Auflockerung der ganzen quergeschnittenen Muskelfaser. An einzelnen Gefäßen bestehen Intimapolster, an anderen eine Adventitialfibrose. Die Veränderungen an den kleinsten Nerven in der Muskulatur sind sehr gering. Sie bestehen in einer geringen Vermehrung des Endoneuriums. Die Muskelspindeln sind überall intakt. An mehreren Stellen finden sich lymphocytäre Infiltrate, ohne daß ein eindeutiger Zusammenhang mit besonders atrophischen Abschnitten erkennbar ist.

Besprechung der Ergebnisse

Zur Klinik. Die luische Infektion ist bei D. nach den regelmäßigen Blut- und Liquoruntersuchungen ohne Bedeutung. Die Pupillenstörungen sind ein geläufiges Symptom bei der neuralen Muskelatrophie und hier auch pathologisch-anatomisch durch die ausgedehnten Zellveränderungen in den Augenmuskelnkernen erklärt. Klinisch und anatomisch sind

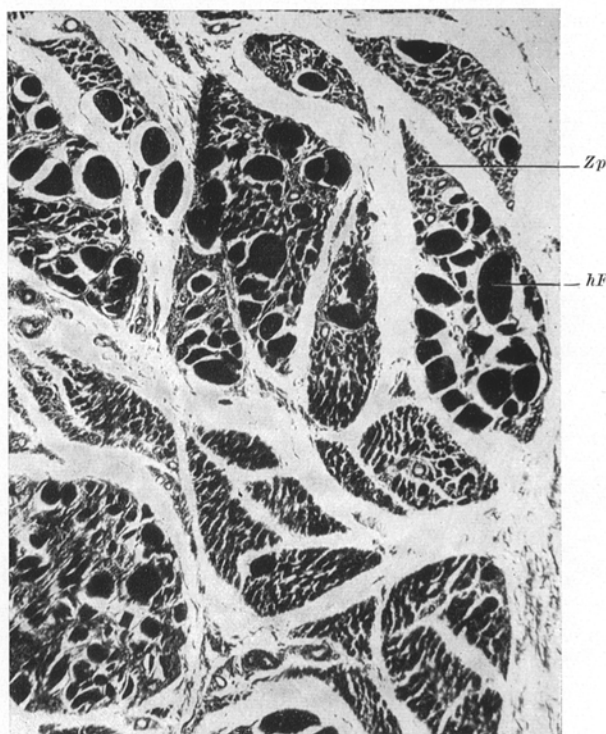


Abb. 6. Quergeschnittene Daumenballenmuskulatur. Felderförmige Atrophie mit einzelnen hypertrophischen Fasern (*hF*). Die atrophischen Bezirke können zipfelförmig (*Zp*) noch intakten Gebieten anliegen. Perez-Färbung

Veränderungen an den Hirnnerven bei neuraler Muskelatrophie mehrfach beschrieben worden, nach den Augenmuskeln fand man am häufigsten den Facialis und Hypoglossus betroffen^{1,19}. Auch in unserem Fall wird ein grober Zungentremor erwähnt. Die leichte Pleocytose im Liquor kommt bei Systemerkrankungen gelegentlich vor; sie hängt wahrscheinlich mit den vereinzelt lymphocytären Infiltraten im zentralen und peripheren Nervensystem zusammen, auf deren Bedeutung weiter unten

eingegangen wird. Auffallend für diese exzessiv chronische Erkrankung ist der plötzliche Tod durch zentrale Atemlähmung, der bei der neuralen Muskelatrophie nicht ganz selten ist³⁴ und möglicherweise mit den Zell-erkrankungen im retikulären System zusammenhängt.

Zur pathologischen Anatomie. Erst die histologische Untersuchung hat aufgedeckt, daß bei D. eine sogenannte hypertrophische Neuritis vorliegt. KRÜCKE ist 1942 der Nachweis gelungen, daß die „Hypertrophie“ durch eine Wucherung retikulärer und vor allem kollagener Fasern zustande kommt, während man früher das Primäre in einer Erkrankung der Schwannschen Zellen (Schwannitis oder Schwannose) vermutet hatte. Die von KRÜCKE²¹ beschriebenen und als Ausdruck seröser Entzündung gedeuteten mucoiden Substanzen waren im Falle D. — es handelt sich allerdings um altes Formolmaterial — nicht nachweisbar. Vergleichende Untersuchungen der endoneuralen Wucherung an Wurzeln und peripheren Nerven lassen erkennen, daß die Zwiebelschalenformationen einen Endzustand darstellen. Solange der Degenerationsprozeß noch im Gange ist, bleibt die Vermehrung der kollagenen Fasern gering. Man findet dann gewucherte, embryonalen Zellformen ähnelnde Schwannsche Zellen, die von einem im van Gieson-Präparat zart rot gefärbten Gitter feiner Fasern durchzogen sind (Abb. 2c). DÉJÉRINE u. THOMAS haben diese unterschiedlichen Degenerationsformen am quergeschnittenen Nerven schon 1909 genau beschrieben und sehr schön abgebildet. Sie fanden die Zwiebelschalenbildungen nur am Ischiadicus, die gewucherten Schwannschen Zellen dagegen an den Wurzelnerven. Die geringe Rotfärbung, der Kernreichtum und die Auftreibung der Endoneuralscheide durch die gewucherten Schwannschen Zellen kennzeichnen den noch nicht abgeschlossenen Zerfall. Ausgeprägten Zwiebelschalenbildungen mit ihren lamellosen Spalträumen begegnet man nur dort, wo es schon zu einer Schrumpfung des Büngnerschen Bandes gekommen ist. Die Zwiebelschalenanordnung kommt offenbar nicht durch einfache „appositionelle“ Verdickung der Endoneuralscheide zustande, sondern sie entwickelt sich aus dem zarten, wohl vorwiegend retikulären Maschenwerk, in dem die Schwannschen Zellen während ihrer Wucherung liegen.

Im Gegensatz zu den meisten früheren Beobachtungen erreicht die Entmarkung bei D. in den vorderen, nicht in den hinteren Wurzeln ihren höchsten Grad. Letztere zeigen etwa die gleichen Veränderungen wie die Hinterstränge. Die Degeneration an den hinteren Wurzeln läßt sich aber nicht nur in die Hinterstränge weiterverfolgen. Zahlreiche pathologische Endformationen im Gebiet des Vorderhorns (oft in unmittelbarer Nachbarschaft einer Vorderhornzelle) und der Clarkeschen Säule zeigen, daß beide von den Spinalganglienzellen ausgehenden Hauptafferenzen betroffen sind, wie dies bei der Schwere der Hinterwurzelentmarkung auch erwartet werden mußte. Die pathologischen Endformationen entsprechen

den experimentellen Befunden von FOERSTER u. Mitarb. nach Hinterwurzel durchtrennung, wobei die Auftreibungen allerdings niemals diese Größe erreichten wie im Falle D. Unerklärt bleibt, warum bei den erheblichen anatomischen Veränderungen am sensiblen System klinisch bei unserem Kranken keine entsprechenden Ausfälle nachweisbar waren. Die Annahme, die klinische Untersuchung sei bei dem rasch erfolgenden Tode des Patienten unvollständig geblieben, befriedigt nicht, zumal die gleiche klinisch-anatomische Diskrepanz schon wiederholt in der Literatur niedergelegt ist^{1,39}. Die Vorderhornzellen sind zahlenmäßig etwas reduziert, ein Teil zeigt das Bild der Schrumpfung. Die Spinalganglienzellen sind quantitativ und qualitativ nahezu intakt. Es besteht also am motorischen und sensiblen System ein grobes Mißverhältnis zwischen Zell- und Wurzelkrankung. Wenn trotzdem nach PETTE der Ursprung des Prozesses in den Vorderhorn- und Spinalganglienzellen liegt, so kann man die Geringfügigkeit der Zellveränderungen damit erklären, daß manche Störungen morphologisch nicht an der Zelle, sondern zunächst am Neuriten faßbar werden. In diesem Fall muß man die schwersten Veränderungen an den von der Nervenzelle als dem trophischen Zentrum am weitesten entfernten Gebieten, also an den Extremitätenenden erwarten, wie dies auch für die neurale Muskelatrophie zutrifft. Diese Auffassung ist neuerdings durch die Untersuchungen von P. WEISS über den kontinuierlichen, von der Nervenzelle ausgehenden Gewebstrom im Axon noch wesentlich gestützt worden.

Die regenerativen Veränderungen im peripheren Nerven bei neuraler Muskelatrophie sind von BIELSCHOWSKY und von KRÜCKE genau beschrieben worden. Es handelt sich um das Auswachsen feinster argentophiler Fasern — eine Erscheinung, die BIELSCHOWSKY als Hyperneurotisation der Büngnerschen Bänder bezeichnet hat. Sehr charakteristisch ist hier die enge Beziehung der auswachsenden Fasern zu den Schwannschen Kernen, auf die HILLER in seinen experimentellen Untersuchungen wieder besonders aufmerksam gemacht hat. Diese regenerativen Veränderungen sind bei der neuralen Muskelatrophie sehr ausgesprochen, wie auch der Fall D. wieder zeigt (Abb. 5). Neu ist, daß sich die regenerierenden Nervenfasern auch bemerken können, wie dies bisher nur vom zentralen Nervensystem (Status marmoratus) bekannt war. Soweit die dürftigen Mitteilungen über den Zustand der peripheren Nerven bei spinaler progressiver Muskelatrophie und myatrophischer Lateralsklerose einen Schluß zulassen, findet sich nur bei der neuralen Muskelatrophie eine Regeneration dieses Ausmaßes. Regeneration ist nur möglich, solange der Zusammenhang des Axons mit der Nervenzelle erhalten ist. Bei den beiden anderen zu distalen Muskelatrophien führenden Erkrankungen, der spinalen progressiven Muskelatrophie und der myatrophischen Lateralsklerose, aber sind die Vorderhornzellausfälle viel zu schwer, als

daß eine erhebliche Regeneration, „ein kontinuierliches Werden und Vergehen im peripheren Leitungsapparat während der ganzen Dauer der Erkrankung“³ noch möglich wäre.

Die Befunde am atrophischen Muskel entsprechen ganz dem, was SLAUCK und S. u. G. WOHLFAHRT beschrieben haben. Bei den schwedischen Autoren wird auf vereinzelte lymphocytäre Infiltrate in der atrophischen Muskulatur hingewiesen. Auch bei D. liegen diese Infiltrate in der Muskulatur, sie finden sich aber außerdem in den peripheren Nerven, in den Wurzeln und in den Marklagern des Großhirns. In diesem Zusammenhang sind auch einzelne Gliaknötchen in der Medulla zu nennen. Die Deutung dieser an sich bei der neuralen Muskelatrophie und anderen Systemerkrankungen nicht ungewöhnlichen Befunde ist schwierig, zumal sich die überall gleichartigen Lymphocytenansammlungen nicht auf die Gegenden beschränken, in denen Gewebe zugrunde gegangen ist. Man kann vorläufig nur konstatieren, daß bei ausgedehnten Degenerationen am Nervensystem perivaskuläre Infiltrate vorkommen, die als Ausdruck einer „symptomatischen Entzündung“ aufgefaßt werden müssen.

Zur Nosologie und Pathogenese. Nach dem Verlauf, der Verteilung der Muskelatrophien bei fehlenden Eigenreflexen und der Kombination mit Pupillenstörungen war die Diagnose schon klinisch zu stellen. Ein so später Krankheitsbeginn wie bei D. und seiner Schwester ist in neuerer Zeit häufiger beschrieben worden^{12,14,20}. Er gilt als charakteristisch für den dritten Typ der „hypertrophischen Neuritis“, die „Névrite hypertrophique progressive non familiale de l'adulte“ von ROUSSY u. CORNIL. Die Klinik unseres hereditären Falles stimmt jedoch abgesehen von dem späten Beginn keineswegs mit der Beobachtung von ROUSSY u. CORNIL oder auch von LONG überein, die die unteren Extremitäten nicht bzw. weniger atrophisch und die Pupillenreaktionen ungestört fanden. Heute neigt man immer stärker dazu, die neurale Muskelatrophie einschließlich der „hypertrophischen Neuritis“ als eine Einheit anzusehen. Im Gegensatz dazu betonen CREUTZFELDT, CURTIUS und KRÜCKER die völlige Selbstständigkeit der hypertrophischen Neuritis, zu der neuralen Muskelatrophie bestehen nach Ansicht dieser Autoren nur genetische Beziehungen. KRÜCKE ist jedoch der Meinung, daß beide Krankheiten zu einer Gruppe von Systemerkrankungen gehören, die wie die Glieder einer Kette³ zusammenhängen: Kleinhirn-Brücken-Atrophie — Friedreichsche Krankheit — neurale Muskelatrophie — hypertrophische Neuritis — Neurofibromatose. Auch das Syndrom von *Refsum* gehört wohl hierher^{10a}.

Trotzdem handelt KRÜCKE die neurale Muskelatrophie und die hypertrophische Neuritis als die beiden eng verwandten Systemerkrankungen der peripheren Neurone getrennt ab. So weitgehende Aufteilung andererseits, wie sie DAVIDENKOW versucht hat, sind von geringem Wert. Die klinische Erfahrung, wonach sich degenerative Systemerkrankungen

recht willkürlich miteinander kombinieren können, zeigt die Bedeutung des allen Systemerkrankungen gemeinsamen Gewebsprozesses.

Vom morphologischen Standpunkt aus scheint zunächst das Vorhandensein bzw. Fehlen der interstitiellen „Hypertrophie“ an Wurzeln und peripheren Nerven ein sicheres und wichtiges Unterscheidungsmerkmal — doch auch dies nur in ausgeprägten Fällen; denn es gibt nicht nur Beobachtungen, in denen wie bei D. nur mikroskopisch eine „Hypertrophie des Interstitiums“ nachzuweisen ist; eine gewisse Wucherung des Endoneuriums zeigen nach KRÜCKE *alle* Fälle von neuraler Muskelatrophie!

Damit gelten die wesentlichen Merkmale unseres Falles, der der „hypertrophischen Neuritis“ zugehört, für die neurale Muskelatrophie überhaupt. Es sind dies: schwere Ausfälle am motorischen und sensiblen System I. Ordnung bei nur geringfügigen bzw. fehlenden Vorderhorn- und Spinalganglienzellausfällen. Der Prozeß am peripheren Nerven ist negativ durch den fehlenden Fettabbau, positiv durch die starke Beteiligung des Endoneuriums und durch die starken regenerativen Veränderungen ausgezeichnet. Eine Voraussetzung dieser sonst nur am proximalen Stumpf bei Nervendurchtrennung in diesem Ausmaß zu beobachtenden Regeneration ist die Kontinuität des Axons und die Funktionsfähigkeit der Nervenzelle, wenigstens als trophisches Zentrum. Die Regeneration hängt genetisch aber auch mit der „interstitiellen Hypertrophie“ zusammen. SPIELMEYER, BIELSCHOWSKY u. UNGER und in neuester Zeit HILLER haben immer wieder deutlich gemacht, daß Regeneration im peripheren Nerven ohne eine *Wucherung* des Endoneuriums nicht zustande kommt; die Schwannschen Zellen und die Kontinuität zum intakten Vorderhorn genügen nicht. Ob die zerfallende Markscheide den Reiz zur endoneuralen Wucherung abgibt und diese wiederum die Regeneration anregt oder ob „Hypertrophie“ und Regeneration als gleichzeitige Reaktionen auf die vielleicht besonders geartete oder in einem besonderen Tempo ablaufende Degeneration aufzufassen sind, läßt sich vorläufig nicht sagen.

Die Unterschiede gegenüber der spinalen progressiven Muskelatrophie und der myatrophischen Lateralsklerose liegen auf der Hand, indem bei letzteren die Nervenzellausfälle der peripheren Degeneration durchaus entsprechen, „Hypertrophie“ und Regeneration weitgehend fehlen und das Myelin bis zu Fettprodukten abgebaut wird. Für die Auffassung von BRONISCH u. HUBER, wonach die neurale Muskelatrophie eine Untergruppe der spinalen progressiven Muskelatrophie sei, gibt der anatomische Befund keine Stütze. Auch der Kritik der Autoren an den klinisch bei neuraler Muskelatrophie häufig festzustellenden Sensibilitätsstörungen^{10 a, 20} wird man schwer folgen können, ist doch die Hinterstrangs- und Hinterwurzeldegeneration gerade *der* konstante anatomische Befund bei neuraler Muskelatrophie.

Die auf wenige Kerngebiete beschränkten, den neurologischen Hirnnervenausfällen entsprechenden *Alzheimerschen Fibrillenveränderungen* (Abb. 7) dürfen wir als morphologischen Ausdruck eines *lokalen vorzeitigen Alterns* auffassen*. Daß derartige Merkmale des vorzeitigen geweblichen Alterns auch bei bzw. nach chronischen Entzündungen vorkommen, schränkt die prinzipielle Bedeutung ihres Nachweises bei den degenerativen Systemerkrankungen dann nicht ein, wenn die senilen Veränderungen örtlich auf die befallenen Systeme beschränkt bleiben. Der Begriff des lokalen vorzeitigen Alterns ist durch SPATZ 1938 für die Genese der systematischen Atrophien herangezogen worden, obwohl damals, abgesehen von der Pickschen Erkrankung, noch kaum senile Veränderungen bei dieser Krankheitsgruppenachgewiesen worden waren. Inzwischen sind Alzheimersche Fibrillenveränderungen, argentophile Kugeln und senile Plaques mehrfach beschrieben worden: bei spastischer Spinalparalyse, myatrophischer Lateralsklerose, hereditärer Ataxie und bei der olivoponto-cerebellaren Atrophie^{6,8,17,26,30}. Bei einer kindlichen Systemerkrankung waren senile Plaques schon im Alter von 4 und 7 Jahren vorhanden²⁵. Es ergibt sich die Frage, warum bei D. senile Veränderungen nicht an Vorderhorn- und Spinalganglienzellen vorkommen. Das hängt offenbar damit zusammen, daß senile Veränderungen am Rückenmark so gut wie niemals vorkommen**. Nur durch das Übergreifen des atrophischen

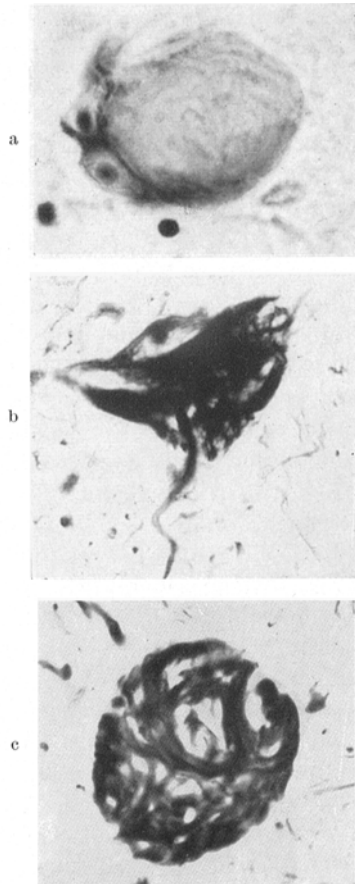


Abb. 7 a—c. Alzheimersche Fibrillenveränderungen a und c aus dem Nucl. N. III, b aus dem Nucl. reticularis tegmenti. a Nissl-Färbung, b und c Silberimprägnation (BIELSCHOWSKY)

* Der häufige Einwand, es könne sich um eine Kombination mit einer Alzheimerschen Erkrankung handeln, scheidet bei dem übergewichtigen Gehirn und der lokalen Beschränkung der senilen Veränderungen im Falle D. von vorne herein aus.

** Die Mitteilung von FLÜGEL 1927 über Alzheimersche Fibrillenveränderungen an den Vorderhornzellen von zwei über 80 Jährigen steht bisher einzig dar.

sierenden Prozesses auf die Medulla oblongata war es möglich, der Natur der systematischen Atrophie auf die Spur zu kommen. Die senilen Veränderungen in den Hirnnervenkernen sind Gewebsmarken des synäretischen Prozesses im Sinne v. BRAUNMÜHLS.

Zusammenfassung

Es wird über die neuropathologischen Befunde bei einem familiären Fall von neuraler Muskelatrophie berichtet.

Es findet sich eine hochgradige Entmarkung der vorderen und hinteren Wurzeln und der Hinterstränge; im Gebiet von Vorderhorn und Clarkescher Säule sind an den sensiblen Fasern zahlreiche pathologische Endformationen nachzuweisen. Klinisch dagegen waren keine sensiblen Ausfälle faßbar.

Die Zellausfälle und Zellveränderungen im Vorderhorn sind geringfügig, im Spinalganglion fehlen sie ganz. Die äußerlich nicht verdickten Wurzeln und peripheren Nerven zeigen mikroskopisch den für die „hypertrophische Neuritis“ bezeichnenden Befund: Wucherung des Endoneuriums; sehr starke Regeneration markloser, z. T. auch wieder bemarkter Fasern; kein Fettabbau trotz des ausgedehnten Markzerfalls. Mit der Degeneration der Markscheide formieren sich die gewucherten Schwannschen Zellen zunächst zu Büngnerschen Bändern. Eine zwiebelschalenförmige Wucherung des Endoneuriums schließt den Prozeß ab; letztere dominiert daher in den distalen Abschnitten der peripheren Nerven.

Aus dem Vergleich mit spinaler progressiver Muskelatrophie und myatrophischer Lateralsklerose ergibt sich: Die Geringfügigkeit der Vorderhornzellveränderungen, das Ausmaß der interstitiellen Proliferation und der regenerativen Veränderungen und der fehlende Fettabbau sind Eigentümlichkeiten des Degenerationsprozesses am motorischen und sensiblen Neuron I. Ordnung bei der neuralen Muskelatrophie. Dabei besteht zwischen neuraler Muskelatrophie im engeren Sinne und „hypertrophischer Neuritis“ kein prinzipieller Unterschied.

Die den klinischen Symptomen entsprechenden umfangreichen Zellerkrankungen mit Alzheimerschen Fibrillenveränderungen in einzelnen Hirnnervenkernen kennzeichnen den System-gebundenen Gewebeprozeß als ein lokales vorzeitiges Altern synäretischer Natur.

Herrn Prof. W. KRÜCKE danke ich für die große Hilfe, die er mir bei der Auswertung der Befunde zuteil werden ließ.

Literatur

¹ AOYAMA, T.: Ein Fall von neurotischer Muskelatrophie mit bulbären Veränderungen. Dtsch. Nervenheilk. 40, 207 (1910). — ² BEHEIM-SCHWARZBACH, D.: Lebensgeschichte der melaninhaltigen Nervenzellen des Nucleus coeruleus unter normalen

und pathogenen Bedingungen. J. f. Hirnforschung **1**, 62 (1954). — ³ BIELSCHOWSKY, M.: Zur Kenntnis des Friedreich-Komplexes. Z. Neur. **150**, 373 (1934). — ⁴ BIELSCHOWSKY, M., L. BOUMAN u. W. G. SILLEVIS SMITT: Über eine ungewöhnliche Form von cerebellarer Heredoataxie. Jb. Psychiat. Neurol. **51**, 1 (1934). — ⁵ BIELSCHOWSKY, M., u. E. UNGER: Die Überbrückung großer Nervenlücken. J. Psychol. u. Neur. **22**, 267 (1917). — ⁶ BOGAERT, L. VAN, and J. BERTRAND: Pathologic changes of senile type in Charcot's disease. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **16**, 263 (1926). — Ref. Zbl. Neur. **45**, 453 (1927). — ⁷ BRAUNMÜHL, A. v.: Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und präseniler Gewebsveränderungen. Das hysteretische Syndrom als cerebrale Reaktionsform. Z. Neur. **142**, 1 (1932). — ⁸ BRAUNMÜHL, A. v.: Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **191**, 419 (1954). — ⁹ BRAUNMÜHL, A. v.: Alterserkrankungen des Zentralnervensystems. Senile Involution. Senile Demenz. Alzheimer'sche Krankheit. Handbuch d. spez. patholog. Anatomie Henke-Lubarsch Bd. **13/IA**. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — ¹⁰ BRONISCH, F. W., u. G. HUBER: Zur Frage sensibler Störungen bei der neuralen Muskelatrophie. Dtsch. Nervenheilk. **172**, 541 (1955). — ^{10a} CAMMERMEIER, J.: Neuropathological changes in hereditary neuropathies; manifestation of the syndrome hereditary atactica polyneuritisformis in the presence of interstitial hypertrophic polyneuropathy. J. Neuropath. **15**, 340 (1956). — ^{10b} CREUTZFELDT, H. G., CURTIUS, F. u. K. H. KRÜGER: Zur Klinik, Histologie und Genealogie der Déjerine-Sotta'schen Krankheit. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **386**, 141 (1951). — ¹¹ CSERMELY, H.: Seltene Zellveränderungen bei Dementia senilis. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **109**, 206 (1939). — ¹² DAVIDENKOW, S.: Über die neurotische Muskelatrophie. Z. Neur. **108**, 344 (1927). — ¹³ DEJERINE, J., et. A. THOMAS: Maladies de la moelle épinière Paris: Baillière 1909. — ¹⁴ ENGLAND, A. C., and D. DENNY-BROWN: Severe sensory changes and trophic disorders, in peroneal muscular atrophy. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **67**, 1—22 (1952). — ¹⁵ FLÜGEL, F. E.: Quelques recherches anatomiques sur la dégénérescence sénile de la moelle épinière. Rev. neurol. 1927 I, S. 618. — ¹⁶ FOERSTER, O., O. GÄGEL u. D. SHEEHAN: Veränderungen an den Endösen im Rückenmark des Affen nach Hinterwurzel durchschneidung. Z. Anat. Entwickl. Gesch. **101**, 553 (1933). — ¹⁷ GERSTMANN, J., E. STRÄUSSLER u. J. SCHEINKER: Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Z. Neur. **154**, 736 (1936). — ¹⁸ HILLER, F.: Die Bedeutung des mesodermalen Gewebes bei der Nervenregeneration. Dtsch. Nervenheilk. **160**, 176 (1949). — ¹⁹ HOFFMANN, I.: Über progressive neurotische Muskelatrophie. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **20**, 660 (1889). — ²⁰ KLOTZ, E., u. J. E. MEYER: Über sensible und trophische Störungen bei neuraler Muskelatrophie. Nervenarzt **26**, 184 (1955). — ²¹ KRÜCKE, W.: Ödem und seröse Entzündung im peripheren Nerven. Virchow Arch. path. Anat. **308**, 1 (1941). — ²² KRÜCKE, W.: Zur Histopathologie der neuralen Muskelatrophie, der hypertrophischen Neuritis und Neurofibromatose. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **115**, 180 (1942). — ²³ KRÜCKE, W.: Erkrankungen der peripheren Nerven. Handbuch d. spez. patholog. Anatomie Henke-Lubarsch Bd. **13/V**. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1955. — ²⁴ LONG, M.: Examen histologique d'une atrophie musculaire progressive, type Aran-Duchenne, de nature névritique. Rev. neurol. **23**, 212 (1912). — ²⁵ MEYER, J. E.: Über eine kombinierte Systemerkrankung in Klein-, Mittel- und Endhirn. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **182**, 731 (1949). — ²⁶ MEYER, J. E.: Die Brückenfuß-Atrophien. Vortrag Tgg. d. Ges. dtsch. Neuropathologen München 1953. Zbl. Neur. **127**, 4 (1953). — ²⁷ PERRONCITO, A.: Die Regeneration der Nerven. Beitr. path. Anat. **42**, 354 (1907). — ²⁸ PETTE, H.: Neurale Muskelatrophie. Hb. Neurologie Bumke-Foerster **16** (1936). — ²⁹ ROUSSY, G., et L. CORNIL: Un cas de névrite hypertrophique progressive non familiale de l'adulte. Rev. neurol. **26**, 590 (1919). —

³⁰ SCHAFFER, K.: Zur Histopathologie der idiotypischen Lateralsklerose oder spastischen Heredodegeneration. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **77**, 675 (1926). — ³¹ SCHOB, W.: Fall Zellner. Nissls Beiträge II. Berlin: J. Springer 1923. — ³² SCHOLZ, W.: I. Regressive bzw. dystrophische Krankheitsprozesse, sogenannte Degenerationsprozesse. Degenerationsprozesse und ihre Ausbreitung im Nervensystem. Handbuch d. spez. patholog. Anatomie Henke-Lubarsch Bd. **13/IA**. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — ³³ SHIMAZONO, J.: Verhalten der Nervensubstanz bei verschiedenen Vergiftungen. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **52**, 972 (1914). — ³⁴ SIEMERLING, E.: Zur Lehre von der spinalen neuritischen Muskelatrophie. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **31**, 105 (1899). — ³⁵ SLAUCK, A.: Pathologische Anatomie der Myopathien. Hb. Neurologie Bumke-Foerster **16** (1936). — ³⁶ SPATZ, H.: Die „systematischen Atrophien“. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **108**, 1 (1938). — ³⁷ SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: J. Springer 1922. — ³⁸ WEISS, P.: Damming of axoplasm in constricted nerve; a sign of perpetual growth in nerve fibres. Anat. Rec. **88**, 464 (1944). — ³⁹ WESTPHAL, A.: Über einen Fall von progressiver neurotischer (neuraler) Muskelatrophie. Arch. Psychiatr. Nervenkr. **45**, 980 (1909). — ⁴⁰ WOHLFAHRT, S., u. G. WOHLFAHRT: Mikroskopische Untersuchungen an progressiven Muskelatrophien. Acta med. scand. Suppl. **60**, 3 (1935).

Prof. Dr. J.-E. MEYER, Univ.-Nervenklinik, München 15, Nußbaumstraße 7