

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau. [Direktor: Professor Dr. Fr. Henke].)

## Die anatomischen Grundlagen der neuromyopathischen Erkrankungen.

Von

Dr. med. Martin Silberberg,  
Assistent am Institut.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Mai 1923.)

### A. Allgemeiner Teil.

Es ist eine Hauptaufgabe der pathologischen Anatomie, im Rahmen der allgemeinen Biologie morphologisch die Veränderungen an bestimmten Organen oder Organsystemen festzulegen. Diese Befunde muß man dann versuchen, mit dem Verhalten des erkrankten Organismus im klinischen Bilde in einen Vergleich und wenn möglich in Übereinstimmung zu bringen; und wenn es der Übereinkunft von Anatomie und Physiologie auf diese Weise gelungen ist, den Sitz einer Erkrankung zu ergründen, erst dann kann soweit kommen, das Wesen einer Erkrankung, ihre Ursache, die Ätiologie erfassen zu können. Während es bisher möglich geworden ist, methodologisch nach diesen Gesichtspunkten gewisse Krankheitsgruppen an ihrem Angriffsplatz und auch weiter hinsichtlich ihrer Genese zusammenzufassen, wie es beispielsweise die große Kategorie der Infektionskrankheiten, die durch Mikroorganismen hervorgerufenen Erkrankungen lehren, ist im Gegensatz zu diesen unsere Kenntnis von anderen Systemerkrankungen noch sehr unklar und dunkel; zu dieser Klasse von Erkrankungen, bei welchen wir noch über sehr ungewisse Vorstellungen verfügen, gehört neben anderen unzweifelhaft das ganze Kapitel der neuromyopathischen Erkrankungen, ich meine hiermit alle anscheinend primären Erkrankungen, welche sich in einer Störung des Stoffwechsels der Muskulatur oder den ihr übergeordneten Prinzipien oder in beiden Systemen gleichzeitig uns zu erkennen geben, alle die als selbständige myopathische Erkrankungsformen imponierenden klinischen Bilder, welche nicht als Folge- oder Begleiterscheinungen eines generalisierten Körperleidens aufzufassen sind, die *Neuromyopathien*. Ihre Stellung, die Frage, ob sie überhaupt selbständige Krankheitsformen darstellen oder nicht,

oder ob und in welchem Abhängigkeitsverhältnis sie zueinander und zu den übergeordneten Systemen stehen, haben seit jeher ihre verschiedenste Beantwortung gefunden; ja man ist sogar geneigt, ein beiden Systemen, dem Muskel- und Nervenapparat übergeordnetes gemeinschaftliches Prinzip anzunehmen, wie *H. Curschmann*<sup>1)</sup> etwa auf die innersekretorischen Drüsen hinaus will; jedenfalls ist festzustellen, daß bis auf nur wenige Ausnahmen bei den neuromuskulären Erkrankungen mit Sicherheit kein *Sedes morbi* festgelegt werden konnte, von einer Erfassung ihrer Genese erst gar nicht zu reden.

Allerdings muß bereits eingangs darauf hingewiesen werden, daß unsere Kenntnis der normalen Anatomie und Physiologie der in Frage kommenden Systeme noch relativ gering ist und hier noch viel Arbeit zu leisten sein wird, bis wir imstande sein werden, klareren Einblick in die anatomischen und physiologischen Beziehungen dieses Nervenmuskelapparates zu gewinnen.

Überblickt man das an Hand unserer jüngeren verfeinerten und ausgebauten pathologisch-anatomischen und physiologischen Untersuchungsmethoden vorliegende Tatsachenmaterial, so herrscht darüber völlige Einstimmigkeit, daß das Muskel- und Nervensystem ein Ganzes, etwas Zusammenhängendes darstellt, daß man also eigentlich sensu strictiori nicht von muskulären, neuralen, spinalen, bulbären und cerebralen Muskelerkrankungen sprechen dürfte, sondern daß man in Anbetracht der unitären Auffassungen immer nur *neuromyopathische* Erkrankungen zur Besprechung stellen müßte; denn selbst dann, wenn nach dem heutigen Stande unserer Kenntnis etwa nur an der Muskulatur klinisch und anatomisch Veränderungen zu finden sind, auch dann ist immer noch eine Mitleidenschaft und pathogenetische Beteiligung irgendeines Teiles der Nervenmuskelbahn nicht auszuschließen. Es sind dann eben Faktoren in Erwägung zu ziehen, welche noch nicht zu fassen sind wie zumindest eine funktionelle Störung im Nervensystem. Die als etwas Zusammengehöriges aufzufassende Nervenmuskelbahn erstreckt sich von der Hirnrinde bis zur Muskulatur hin.

Wenn man sich kurz den Verlauf dieser corticomuskulären Bahn vergegenwärtigt, so zerfällt diese bekanntlich in zwei gegeneinander wieder etwas autonomere Hauptabschnitte: der erste reicht von der Hirnrinde bis zum Rückenmark — der corticospinale Teil —, der zweite vom Rückenmark bis zur Muskulatur — der spinomuskuläre Teil —. Die trophischen Erkrankungen der Muskulatur, bei welchen physiologisch keine Spasmen nachzuweisen sind, können demnach auf einer Schädigung irgendeines der folgenden Partien beruhen: den spinalen motorischen *Ganglienzellen* mit dem zugehörigen *Achsenzylinder* — und *Neurofibrillen* — oder dem motorischen *Markscheiden* system, den

*vorderen Wurzeln* und *Vordersträngen*, dem *peripheren Nerv*, den *Nervenendplatten* oder den *Muskelzellen* selbst. Und schon bei diesen Betrachtungen klafft eine große Lücke: ein *Ineinandergreifen*, eine Verbindung mithin der einzelnen Neurone miteinander konnte ja bisher nur bei wirbellosen Tieren von *Apathy* und *Bethe* beobachtet werden, und die alte Frage, ob ein Zusammenhang der Neuren *per continuitatem* oder *per contiguitatem* — *Bethe* und *Apathy* einerseits, *Lenhossek* andererseits — anzunehmen ist, steht sich immer noch in gleicher Weise gegensätzlich beantwortet gegenüber als dualistische Lehre, ohne daß die eine oder die andere Anschauung bisher zur herrschenden Auffassung erhoben werden konnte. Trotz alledem ist aber aus allgemein pathologischen Erwägungen heraus und auf Grund experimentell fundierter Untersuchungen das eine klar: ist irgend ein Abschnitt der nervösen Leitungsbahn gestört, so tritt eine absteigende und bei genügend langer Dauer auch eine aufsteigende Degeneration auf, ja sie finden, wie es aus der *Wallerischen* und *Guddenschen* Regel hervorgeht, ihre Gesetzmäßigkeit.

Es können also, wie ich<sup>2)</sup> auch gelegentlich der Besprechung der pathologischen Anatomie der *Myotonia congenita* hervorgehoben habe, die verschiedensten anatomischen Ursachen das gleiche Symptom im klinischen Bilde zur Folge haben, nämlich, wie bei der Klasse der neuromyopathischen Erkrankungen, eine sich zum Ausdruck gebende Störung in der *Trophik* der Muskulatur. Mit unserer augenblicklichen Erkenntnis sind wir in die Lage gesetzt, *Krankheitsprodukte* lediglich zu erfassen und an Hand unserer physiologischen und anatomischen Methoden festzustellen. Diese können jederzeit Folgeerscheinungen der verschiedentlichsten einwirkenden Schädlichkeiten sein und also *phänomenologisch* in gleicher Weise zum Ausdruck kommen. Wir sehen beispielsweise bei den neuromyopathischen Erkrankungen *Endausgänge* von Leiden, die auf einer Vielheit von Krankheitsbedingungen beruhen. Und hier liegt mit die größte methodologische Schwierigkeit für unsere diesbezügliche allgemeine biologische Erkenntnis. Es können eben jederzeit, und das ist ja auch bekannt, absteigende Prozesse eine regressive Metamorphose der Muskulatur hervorrufen; und ebenso können umgekehrt bei einer primären Erkrankung der Muskulatur infolge von Inaktivität aufsteigende *katabiotische* Prozesse im Sinne *Weigerts* eine Schädigung der Nervenbahn setzen, und so müßte nach allgemein pathologischen Vorstellungen beispielsweise eine primäre Muskelerkrankung nach längerem Verlauf der Krankheit spinal die gleichen Produkte liefern können, wie sie nach einer primären spinalen Erkrankung sich zu erkennen geben können.

Und in der Tat wird es auch von klinischer Seite, so von *Strümpell*<sup>3)</sup> und *Oppenheim*<sup>4)</sup>, ausgesprochen, daß die Übergänge ineinander fließende sind.

und daß man nicht sagen kann, wo eine trophische Muskelerkrankung primär angegriffen hat, wenn auch die schädigende Ursache in verschiedenen Fällen an verschiedenen Stellen angegriffen haben kann. Es gehören vielmehr die neuromyopathischen Erkrankungen zusammen und müssen als solche abgehandelt werden. Es sind demnach jetzt von den selbständigen trophischen Muskelerkrankungen die *progressive Muskel-dystrophie (Erb)* mit ihren Unterformen, die *hereditäre, infantile, juvenile* und *pseudohypertrophische* Form, die *neurale Muskelatrophie* und die *progressive spinale Muskelatrophie* (Typus *Duchenne-Aran*) in erster Linie zu nennen; dieser Gruppe möchte ich, wovon noch die Rede sein wird, die bei *Poliomyelitis anterior* resultierenden Muskelveränderungen anreihen. Weiter soll gleich in diesem Zusammenhange der vornehmlich von der Klinik gemachte Unterschied zwischen *Muskelatrophie* und *Muskeldystrophie* vorerst nur kurz gestreift werden. Die Klinik will ja mit diesen beiden Begriffen verschiedene Vorstellungen verbunden wissen; sie will hiermit nämlich die sog. „*einfache Atrophie*“ des Muskels von der sog. „*degenerativen Atrophie*“ trennen, welche sie wiederum ihrerseits mit dem Fehlen oder der Feststellung der *Entartungsreaktion* in Verbindung bringt. Doch muß betont werden, daß atrophische Vorgänge von dystrophisch-degenerativen nicht scharf getrennt werden können, eine Ansicht, welche von Autoritäten der Pathologie wie *Lubarsch*<sup>5</sup>), *Ribbert* und *Mönckeberg*<sup>6</sup>) sowie *Ernst*<sup>7</sup>) vertreten wird und wovon später noch wird eingehender zu sprechen sein müssen. Die soeben genannten trophischen Muskelerkrankungen hat man nach klinischen Gesichtspunkten in einzelnen Typen zusammengefaßt je nach den Muskelgruppen, welche von der Erkrankung ergriffen werden. Noch einen weiteren Hauptunterschied sucht die Klinik auf die *Entartungsreaktion* zu stützen: man will mit ihrer Hilfe die *spinalen* von den *muskulären* Muskelerkrankungen abgrenzen.

So bemerkt *Oppenheim*: die Entartungsreaktion ist das sicherste und ständigste Zeichen der degenerativen Vorgänge in den motorischen Nerven und Muskeln. Wir finden sie bei allen schweren Erkrankungen peripherer Nerven sowie bei der Erkrankung der Vorderhörner und vorderen Wurzeln, also überall da, wo die trophischen Zentren der Muskeln ergriffen oder die Leitungsbahnen zwischen denselben und den Muskeln (vordere Wurzeln, peripherer Nerv) von einem tiefgreifenden Krankheitsprozeß betroffen sind; allerdings wird in vereinzelten Fällen eine unvollkommene Entartungsreaktion auch bei progressiven Muskelerkrankungen wie bei Trichinose und progressiver Muskeldystrophie gefunden.

*Strümpell* stellt fest, die diagnostische Bedeutung der Entartungsreaktion bestehe darin, daß sie unmittelbar das Bestehen einer anatomischen Degeneration in dem peripherischen motorischen Nerven

anzeigt; sie muß also bei solchen Lähmungen auftreten, welche durch eine Erkrankung des peripherischen motorischen Neurons entstanden sind, also bei den sog. „atrophischen Lähmungen“. Dabei kann die Degeneration ihren primären Sitz in dem peripherischen Ausläufer der spinalen motorischen Ganglienzelle haben („peripherische Lähmung“) oder in den motorischen spinalen Ganglienzellen des Vorderhorns selbst („atrophische Spinallähmung“).

Derartige Beobachtungen von neuromyopathischen Erkrankungen, die schon an und für sich selten sind, noch dazu autoptisch untersucht werden konnten und gleichzeitig allen unseren heutigen Anforderungen an die pathohistologischen Untersuchungsmethoden genügen, geben jedesmal einen weiteren Einblick in die wechselseitigen Beziehungen des neuromuskulären Apparatsystems.

Schon *Cramer*<sup>8)</sup> führt aus, daß sehr frühzeitig der Streit um die nervöse oder myopathische Natur der trophischen Muskelerkrankungen begonnen habe. So traten *Duchenne-Aran* für eine myopathische Grundlage des Leidens ein, *Bull* und *Cruveilhier* für eine Rückenmarksaffektion. Später ist *Charcot* der Ansicht, daß eine Alteration der Vorderhonzellen des Rückenmarkes die Ursache der Muskelatrophie sei, *Friedrich* bekämpfte diese Ansicht und *Erb* seinerseits trennte die myopathische Atrophie von der spinalen progressiven und von dieser wiederum die neurale ab. Allerdings gibt auch er gleich wieder zu, daß die Annahme einer primären myopathischen Grundlage eines solchen Leidens verfrüht sei, da eine funktionelle mikroskopisch unsichtbare Schädigung der trophischen Zentren in irgendeinem Abschnitt auch Dystrophien, also Schädigungen und Störungen im Stoffwechsel der Muskulatur hervorrufen können. *Strümpell* hält eine Einteilung der Muskelatrophien auf anatomischer Grundlage kaum für möglich; die maßgebenden Gesichtspunkte müßten ätiologischer Natur sein, wie er denn die umfassende Gruppe der hereditären Systemerkrankungen genetisch aufzustellen will. Somit wären zur progressiven Muskelatrophie diejenigen Fälle zu rechnen, bei welchen es infolge einer abnormen Veranlagung des motorischen Systems zu einer langsam fortschreitenden Atrophie desselben mit Einschluß der Muskulatur kommt. Eine eigentliche spinale Muskelatrophie mit gemeinsamem Befallensein der Ganglienzellen ist nach *Strümpell* nicht zuzugeben. Bei Dystrophien der Muskulatur sollen weder zentral noch peripher pathologische Veränderungen zu finden sein. Die Beantwortung der Frage nach dem primären Sitz einer trophischen Muskelerkrankung hält *Strümpell* für unmöglich.

Die charakteristischen anatomischen Veränderungen bei der spinalen progressiven Muskelatrophie sind nach *Schmaus*<sup>9)</sup> folgende: schon makroskopisch ist eine Verschmälerung der Vorderhörner wahrzunehmen. Mi-

kroskopisch findet sich eine Atrophie der großen Ganglienzellen, und zwar zunächst der zentralen und medialen, dann aber auch der anderen. Die Nervenzellen sind geschrumpft, vielfach haben sie ihre Granula und ihre Fortsätze verloren. In den atrophen Zellen ist abnorm reichlich Pigment eingelagert, vielfach sind die Ganglienzellen auch vollkommen geschwunden und nur durch Haufen von Pigmentkörnern markiert. Das Nervenfasernetz im Vorderhorn ist stark gelichtet, auch interstitielle Veränderungen sind nachzuweisen: Gliawucherungen, Erweiterung der großen Gefäße, Verdickung der Gefäßwandung, Produkte, welche aber doch wohl erst sekundär entstehen. Am stärksten sind die Veränderungen im Halsmark: die vorderen Wurzeln sind mehr oder weniger degeneriert, doch findet sich auch bei einer starken Affektion immer noch eine größere Anzahl erhaltener Fasern, im peripheren Nerven sind die gleichen atrophen Veränderungen festzustellen. Die weiße Substanz sollte eigentlich keine Abweichungen vom normalen Verhalten aufweisen, doch ist sie öfters miterkrankt, ohne daß sich indessen charakteristische Veränderungen feststellen ließen.

Über chronische Poliomyelitis liegen nur ganz vereinzelte anatomische Untersuchungen vor, und so ist auch die Abgrenzung gegenüber der progressiven spinalen Muskelatrophie nur vom klinischen Standpunkte aus möglich. Auch *Openheim* stellt fest, daß die Obduktionsbefunde bei Poliomyelitis anterior chronica nur spärlich sind. Eine primäre chronische Vorderhornerkrankung ergibt einen Ausgang in Atrophie und speziell eine solche mit Zugrundegehen der nervösen Elemente, der Ganglienzellen und der nervösen Fasern. Die weiße Substanz bleibt im wesentlichen unverändert oder sie zeigt eine auf vereinzelte Fasergebiete beschränkte Atrophie, welche in einer Unregelmäßigkeit der Substanz auftritt und vielleicht auf einen Untergang von Strangzellen zu beziehen ist. Es scheint sowohl eine von den Gefäßen ausgehende Vorderhornerkrankung als auch eine primäre Ganglienzellenatrophie vorzukommen. Die progressive spinale Muskelatrophie unterscheidet sich von der chronischen Poliomyelitis physiologisch dadurch, daß bei ihr die Atrophie das primäre Symptom und die Lähmung erst eine sekundäre Folgeerscheinung ist; auch geht die Atrophie erst langsam vonstatten und sie greift zunächst nur einzelne Muskeln, nicht gleich ganze Muskelkomplexe an. Indessen wird die Trennung der progressiven spinalen Muskelatrophie von der chronischen Poliomyelitis für künstlich erachtet.

*Kaumheimer*<sup>10)</sup> hat ein Zusammentreffen von progressiver Muskelatrophie mit und nach rezidivierender Poliomyelitis beobachtet. Er lehnt jedoch einen inneren Zusammenhang zwischen der Muskelatrophie und der Poliomyelitis ab. Er hält die Entwicklung einer echten Dystrophie bei einem Kind, welches früher Poliomyelitis überstanden hatte,

für ein zufälliges Zusammentreffen, während das viel häufigere Auftreten einer spinalen Muskelatrophie bei solchen Kindern ursächlich mit der überstandenen Krankheit verknüpft sein dürfte.

Auch *Oppenheim* bespricht die progressiven Muskelatrophien im Zusammenhang: was die spinale anlangt, so beruht die Berechtigung, das Leiden als ein spinale aufzufassen, darauf, daß regelmäßig eine Erkrankung der grauen Vordersäulen gefunden wird, welche im wesentlichen in einer Atrophie der nervösen Elemente — Ganglienzellen und Nervenfasern — besteht. Diese bildet das einzige Substrat oder es sind gleichzeitig in der weißen Substanz der Vorderseitenstränge leichte Veränderungen nachweisbar, und zwar entweder nur verstreute Faseratrophie besonders in der nächsten Umgebung der grauen Substanz, die eine rein sekundäre Bedeutung hat, oder eine Degeneration der Pyramidenbahnen. Wenngleich dieser Übergang schon die anatomische Grundlage für die *amyotrophische Lateralsklerose* bildet, so wird sie doch auch bei reinen Fällen von progressiver Muskelatrophie gefunden werden. Man nimmt an, daß diese Veränderung zeitlich auf die Vorderhörnerkrankung folgt und deshalb klinisch nicht zum Ausdruck kommt. An der Atrophie nehmen die vorderen Wurzeln, die Muskelnerven und die Muskeln selbst teil.

Was die *Dystrophia muscularum progressiva* anlangt, so weist die anatomische Untersuchung auf ein primäres Muskelleiden hin, da das Nervensystem in der Mehrzahl der Fälle sich als im wesentlichen intakt erwiesen hat. Über das Verhalten der Nervenendplatten und die sog. neuromuskulären Bündel gehen die Angaben auseinander. *Oppenheim* nimmt an, daß wohl angeborene Entwicklungsstörungen zugrunde liegen.

Von Befunden bei *neuraler Muskelatrophie* greife ich die von *Charcot* und *Dutil*<sup>11)</sup> mitgeteilten auf: die vorderen Wurzeln waren verändert, namentlich im Cervicalmark, und es bestand eine unregelmäßige Atrophie der Vorderhörner. Die Hinterhörner erwiesen sich als normal. Die weiße Substanz der Vorder- und Seitenstränge war stark sklerotisch. *Cassirer* und *Mari*<sup>12)</sup> fanden bei neurotischer Muskelatrophie bis auf nur geringe Läsionen das Rückenmark intakt, *Aoyama*<sup>13)</sup> stellte bulbäre Veränderungen fest.

*Siemerling*<sup>14)</sup> fand eine Degeneration und Atrophie der Muskulatur, Atrophie der vorderen Wurzeln und Degeneration der Hinter- und Seitenstränge. Die Nervenzellen der Vorderhörner und der *Clarke*-schen Säule waren stark vermindert, in den Spinalganglien fand sich ein Zerfall zahlreicher Zellen. Das Gehirn war intakt. Dagegen war der periphere Nerv stark verändert: es fanden sich starke Degenerationen, alles Befunde, welche sehr an die bei sog. progressiver spinaler Muskelatrophie festgestellten Veränderungen erinnern.

*Rosin*<sup>15)</sup> betont, daß die Atrophie gelähmter Muskeln von der sog. Atrophie und Dystrophie der Muskulatur zu trennen ist, sei es, daß diese durch eine Erkrankung des zentralen, sei es des peripheren Neurons bedingt seien. Diese haben auch nichts mit den echten Inaktivitätsatrophien zu tun. Die progressive Muskelatrophie zeigt weder Atrophie noch Degeneration der Muskelfasern, sie ist vielmehr auf eine angeborene Hypoplasie der Muskulatur, auf eine Dysplasie zurückzuführen.

*Kaufmann*<sup>16)</sup> bemerkt zu den einfachen Atrophieformen der Muskulatur, daß die Fasern unter Beibehaltung ihrer normalen Querstreifung dünner werden und schließlich gänzlich zugrunde gehen können. Durch Schwund des in ihnen enthaltenen Hämoglobins können die atrophenischen Muskeln blasses, fischfleischartiges Aussehen an Farbe gewinnen oder sie werden trocken und braun infolge der Ablagerung von Pigment, wie man sie als pigmentöse oder braune Atrophie beispielsweise kennt. Schließlich brauchen die Sarkolemmeschläuche überhaupt keine contractile Substanz mehr zu enthalten, dagegen stark vermehrte Muskelkernschläuche, welche sich teilweise auch zu vielgestaltigen „Kernplatten“ umwandeln können als Folge einer Regeneration bei gleichzeitig vermehrtem interstitiellen Bindegewebe. *Kaufmann* trennt zwischen neuropathischer — neurogener und spinaler — sowie myopathischer Muskelatrophie. Muskelatrophie spinalen Ursprunges entsteht namentlich bei Schwund der motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner und der Bulbärkerne. Die Ausbreitung der Muskelatrophie ist naturgemäß je nach der Ausbreitung der Rückenmarkserkrankung verschieden. Eine besondere Form von Muskelatrophie ist die sog. spinale Form der progressiven Muskelatrophie (*Duchenne-Aran*), *Amyotrophia spinalis progressiva*. Der wesentliche Befund ist im Rückenmark eine Erkrankung der grauen Vorderhörner, welche in einer Atrophie der nervösen Elemente, motorischen Ganglienzellen und Nervenfasern beruht; an der Atrophie nehmen die vorderen Wurzeln, die Muskelnerven und die Muskeln selbst teil. Von dieser Form der Erkrankung trennt er die myopathische progressive Muskelatrophie, die *Dystrophia muscularum progressiva* (*Erb*), die primäre *Myopathie*, die Form, bei welcher die Muskeln selbst primär befallen seien; am Nerven und Rückenmark fehlen im wesentlichen Veränderungen. Die Entstehungsursache sei nicht genau bekannt, doch läge dieser Muskelerkrankung aller Wahrscheinlichkeit nach eine angeborene Entwicklungsstörung zugrunde.

Gelegentlich wird auch für die Genese einer derartigen Muskelerkrankung die Einwirkung eines Traumas in Betracht gezogen. Nach der Ansicht von *Hiller*<sup>17)</sup> kann für die Entwicklung chronischer organischer Rückenmarkserkrankungen ein Trauma nur den äußeren Anlaß

bilden, während ihr Charakter entweder durch die Minderwertigkeit der betroffenen Systeme auf dem Boden einer Herddegeneration oder auch durch die Verminderung ihrer Widerstandsfähigkeit auf infektiöser Grundlage bestimmt ist. Eine ledigliche Veranlassung durch ein Trauma ist für die Muskelatrophie höchst unwahrscheinlich, wenn man die Häufigkeit eines Traumas mit der Seltenheit einer derartigen progressiven Muskelerkrankung in eine Parallele setzt.

Die Veränderungen in der Muskulatur sind ganz verschiedener Art und miteinander kombiniert. Die Primitivfasern sind teilweise atrophisch, mitunter besteht aber auch eine wahre Hypertrophie der Fasern. Es gibt auch Krankheitsformen, bei welchen der Atrophie eine Hypertrophie vorausgeht; auch Spalt- und Vakuolenbildungen der Muskelfasern und amitotische Kernwucherungen sind gesehen worden, mitunter kann auch eine Vermehrung der Muskelfasern beobachtet werden. Das Perimysium internum erscheint vielfach kernreicher und stärker entwickelt und häufig in Fettgewebe umgewandelt. Diese Lipomatose des Bindegewebes in atrophischen Muskeln ist entweder ein sekundärer Vorgang, sie folgt dann also der Atrophie der Muskelfasern oder die stärkere Fettgewebsentwicklung verdrängt die Muskelfasern oder die Atrophie der Muskelfasern und die Lipomatose treten gleichzeitig auf.

Zusammenfassend kann man nach allen diesen Feststellungen epikritisch etwa folgendes aussagen: es gibt fortschreitende trophische Muskelleiden, bei welchen die Muskulatur im Zustand einer Atrophie oder einer Degeneration gefunden wird. Die Untersuchung der corticomuskulären Bahn bei derartigen Fällen ergibt Befunde, bei welchen eine Veränderung der Muskulatur allein oder der Muskulatur und gleichzeitig irgendeines Teiles der motorischen Leitungsbahn nachzuweisen ist. Man grenzt diese Formen der neuromyopathischen Erkrankungen als primäre *myopathische* und primäre *spinale* klinisch und anatomisch voneinander ab; doch muß betont werden, daß sich *anatomisch* keine Kriterien dafür aufstellen lassen, wann ein trophisches Muskelleiden in der Muskulatur und wann etwa in einem Teile eines übergeordneten Prinzips seinen Ausgang genommen hat. *Physiologisch* dagegen sucht man die Abgrenzung mit Hilfe der Entartungsreaktion vorzunehmen.

### B. Eigene Beobachtung.

Es handelt sich um die 53jährige Frau M. M., welche am 16. IX. 1922 im *Breslauer Claassenschen Siechenhaus* unter der klinischen Diagnose „*Muskeldystrophie*“ verstarb. Die Patientin war etwa 12 Jahre lang mit Unterbrechungen in *Breslauer* Krankenanstalten in klinischer Beobachtung gewesen, zuerst in der hiesigen Nervenklinik, später im Siechenhaus.

## I. Klinischer Verlauf.

Die Überlassung der Krankenblätter und ihre Einsichtnahme verdanke ich dem Herrn Geh. San.-Rat Dr. *Freund*, Primärarzt am Siechenhaus. Den Krankenblättern entnehme ich im Auszug folgende Daten:

### a) Anamnese (Nervenklinik):

7. XII. 1911. Kann seit 4 Jahren schlecht laufen; das Leiden hat langsam begonnen und sich allmählich verschlimmert. Vor Beginn der Muskelerkrankung sei sie 8 Wochen lang mit Fieber erkrankt gewesen (Grippe?), es soll damals auch *Nephritis* bestanden haben, in letzter Zeit habe sich das Leiden zunehmend verschlimmert und die Beine seien angeschwollen. Die Familienanamnese ist ohne wesentlichen Befund.

### b) Untersuchungsbefund:

Die linke Lidspalte ist kleiner als die rechte, linke Pupille kleiner als die rechte. Beiderseits gute Reaktion auf Licht und Konvergenz.

*Armreflexe* nicht auslösbar, sehr schlaffe Arm- und Beingelenke. *Achillesreflexe* nicht auslösbar, die Füße stehen in Spitzfußstellung, am ganzen Körper fällt eine außerordentliche Schlaffheit der Muskulatur auf, ebenso eine Schwäche aller Bewegungen beider Beine und eine Schwäche der Hüftbeuger; die Dorsalflektoren sind schwächer als die Plantarflektoren. Der Tibialis anticus ist beiderseits besonders schwach. Die Beine werden aktiv fast gar nicht gehoben, ebenso die Füße. Arme sehr dünn, ebenfalls sehr schwache Muskulatur, Kraftleistung jedoch ganz gut. *Sensibilität* für alle Qualitäten intakt, keine Lageempfindungsstörung, keine Druckschmerzhaftigkeit der Muskulatur, kein Druckschmerz der Nervenstämme, kein Ischiasphänomen.

*Elektrisches Verhalten*: Starke Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit sowohl für den *galvanischen* als auch für den *faradischen* Strom; galvanisch prompte Zuckung, *keine Entartungsreaktion*. Normaler Blutbefund.

### c) Verlauf:

10. II. 1912. Bewegung des Unterarmes sehr schwach, rechts schwächer als links. Der Muskelbauch des *Supinator longus* fehlt fast ganz, *Schulterreflexe* fehlen beiderseits, *Armreflexe* nicht auslösbar. Elektrisches Verhalten des *Biceps* und *Supinator* stark herabgesetzt; Hand- und Unterarmmuskulatur gut. Gang paretisch, starke Auswärtsrotation der Beine. Funktionell sind an den Beinen sämtliche Muskelgruppen schlecht, besonders die Kniebeuger, dann die Dorsalflektoren; unter diesen wieder die *Tibiales antici*. Beiderseits alles symmetrisch. *Elektrisch*: Starke Herabsetzung der Erregbarkeit für den galvanischen und faradischen Strom, keine qualitative Veränderung, Kniebeuger und *Tibiales antici* sind elektrisch nicht zu bekommen. *Babinski* links ?, rechts —.

Im weiteren klinischen Verlauf keine besondere Veränderung in Befund und Befinden.

25. IV. 1912. *Diagnose: Unklares Spinalleiden?*

## Schlußurteil.

Für etwas peripher Neuritisches würde vielleicht die Eigenart des Verlaufes (schwankend) in Einklang zu bringen sein. Leichte Beteiligung der Seitenstränge ist durch den Babinski gegeben. Daher ist vielleicht an einen spinalen Prozeß zu denken. Akute Polyomyelitis ist auszuschließen, gegen chronische Polyomyelitis spricht die nicht vorhandene Progredienz. Es wäre auch daran zu denken, daß es sich um einen autotoxischen Prozeß handeln könnte, ausgehend von der Niere.

Am 1. VII. 1919, also nach etwa weiteren 7 Jahren, wird die Pat. ins Siechenhaus eingeliefert. Es besteht eine Atrophie der gesamten Armmuskulatur, der Gesäß- und Beinmuskulatur. Schultersehnen- und Kniescheibenreflexe sind nicht auslösbar. Aufgehoben ist vollständig die Funktion des Musculus cucularis, im Hüftgelenk gelingt nur Außen- und Innenrollung. *Kniescheibenreflexe* —, kein *Babinski*, Fußkitzel —, *Achillessehnenreflex* —. Bauchdeckenreflex rechts —, links ganz schwach, Hautgefühl ungestört, keine Druckschmerzhaftigkeit. Aktive Beweglichkeit in den Kniegelenken, Beugung und Streckung aufgehoben.

25. III. 1922. Es sind noch funktionsfähig geblieben: die Daumenballenmuskeln und die Interossei sowohl der Beuger im Grundgelenk als auch die Annäherer und Spreizer; ganz aufgehoben ist die Beweglichkeit der oberflächlichen und tiefen Fingerbeuger, ebenso die der gemeinsamen Fingerstrekker, ebenso der Strecken im Handgelenk. Erhalten, aber stark abgeschwächt sind die Beuger im Handgelenk. Ferner gelingt aktive Pronation und Supination, doch ist die Kraft der Supinatoren sehr stark geschwächt. Beweglichkeit von Biceps, Triceps und Supinator aufgehoben. An beiden Armen gelingt eine leichte willkürliche Bewegung im Ellenbogengelenk, aber immer erst nach einer vorangegangenen Pronation. Im übrigen der gleiche Befund wie früher; auch im Verhalten gegenüber dem *galvanischen* und *faradischen* Strom unveränderter Befund.

16. IX. 1922. In letzter Zeit zunehmender Marasmus und zunehmende Atemnot. Exitus.

*Diagnose: Dystrophia muscularum progressiva?*

## II. Pathologisch-anatomische Untersuchung.

1. *Sektionsprotokoll (im Auszug) (Silberberg): Sektion im Siechenhaus vom 16. IX. 1922. 8 Stunden post mortem.*

Leiche einer hochgradig abgemagerten Frau mit allen Zeichen des Todes. Totenstarre vorhanden. Die Muskulatur des Schultergürtels, des Oberarmes und des Oberschenkels ist nur in ganz schmalen Zügen durch die Haut hindurch zu fühlen. Nach Entfernung der Haut stellt man fest, daß die Muskulatur an den bezüglichen Partien weißgelbliche, fischfleischartige Farbe zeigt, sie ist eigentlich weich und ödematos gequollen. An manchen Stellen bedeckt der Biceps in etwa nur 1 cm Dicke den Humerus. Die Muskulatur der Interossei der Hand dagegen und die Zwerchfellmuskulatur zeigen rötliche Farbe und gute Konsistenz.

Nach Entnahme des Brustbeines sinken die Lungen gut zurück. Zwerchfellstand beiderseits 5. Intercostalraum. Die Pleura visceralis und parietalis ist an beiden Spitzen adhären. Die Oberlappen der Lungen sind beiderseits mit kleinen bis etwa haselnußgroßen vereinzelten abgeglätteten Höhlen durchsetzt, in deren Umgebung sich wiederum zahlreiche käsige Massen und gelbweiße Knötchen im Lungengewebe finden. Herz ohne krankhaften Befund. Die Aorta weist diffuse gelbliche Einlagerungen auf, besonders in ihrem absteigenden Teile. Die Lymphknoten am Hilus der Lunge sind von weißen Kreidemassen durchsetzt. *Halsorgane* normal.

Die *Milz* ist weich und groß, ihre Follikelzeichnung ist deutlich. Die *Nierenoberfläche* weist beiderseits multiple, mit klarer Flüssigkeit erfüllte Cysten auf. Die Schnittfläche läßt die dunkelrote Marksubstanz gegenüber der helleren Rinde deutlich hervortreten. Die *Leber* ist auffallend blaß; die gestauten Bezirke um die Gefäße der Leber herum heben sich gegenüber den im allgemeinen blassen Teilen der Leberzellbalken scharf hervor. Im *Uterus* finden sich gelbweiße, schmierige, käsige Beläge besonders im Fundus; die gleichen eingedickten Massen zeigen sich in beiden Tuben auf der Schnittfläche, an deren Oberfläche kleine gelbweiße Knötchen auffallen. *Magen*, *Darm*, *Duodenum*, *Pankreas*, *Nebennieren*, *Gallenblase*, *Gallenwege* ohne pathologischen Befund.

Nach Entnahme des Schädeldaches zeigt die *Pia mater* eine seröse wäßrige Durchtränkung; sonst sind makroskopisch am *Gehirn* keine krankhaften Befunde zu erheben.

Das *Rückenmark* zeigt nach seiner Herausnahme makroskopisch einen sehr grazilen Bau, in der grauen Substanz scheinen auf einzelnen angelegten Schnittflächen die Vorderhörner recht schmal zu sein. Sonst ist bei makroskopischer Betrachtung nichts Auffallendes festzustellen.

*Krankheit: Dystrophia musculorum. Tuberculosis pulmonum.*

*Todesursache: Marasmus.*

*Befund: Atherosclerosis praecipue aortae abdominalis. Tuberculosis cavernosa utriusque pulmonis. Adhaesiones utriusque pleurae tuberculose. Tuberculosis partim caseosa calcificata lymphoglandularum hili pulmonis. Lien septicum. Cyanosis renum. Cystes renum. Cyanosis hepatis. Anaemia hepatis. Tuberculosis caseosa fundi uteri. Tuberculosis caseosa tubarum. Atrophia summa musculorum extremitatum praecipue superioris utriusque. Oedema piae matris.*

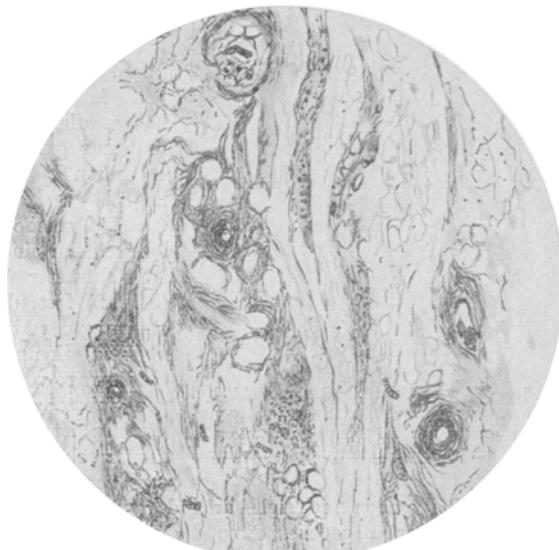


Abb. 1. Schnitt durch den *Musculus biceps*. Hochgradiger Schwund des Muskelgewebes, Vakatwucherung von Fett- und Bindegewebe. Färbung: *Hämatoxylin — van Gieson*. Leitz; Mikrolinar 50 mm; Okular 3.

## 2. Histologischer Untersuchungsbefund.

Zur histologischen Untersuchung wurden Teile der Muskulatur vom *Musculus biceps* und *Rectus femoris* entnommen, ferner das ganze *Rückenmark* sowie Teile des *Gehirns* unter Berücksichtigung der von *Spielmeyer*<sup>17)</sup> besonders zur Untersuchung angegebenen Abschnitte, ferner erfolgte Entnahme des peripheren Nerven, und zwar Teile vom *Nervus axillaris* und *ischiadicus* sowie sämtliche endokrinen Drüsen: *Hypophyse*, *Epiphyse*, *Nebennieren*, *Pankreas*, *Schilddrüse*, *Epithelkörperchen*, *Reste des Thymusfettkörpers* sowie *Milz* und *Lympkhnoten*.

Von der Muskulatur wurden Teile in 10% Formalin gehärtet und zunächst Kernfärbungen angefertigt. Schnitte wurden von Paraffin eingebettetem Material mit *Hämatoxylin-Eosin* und *Eisenhämatoxylin-van Gieson* hergestellt. Bei schwacher Vergrößerung zeigt sich ungefähr obenstehendes Bild (Abb. 1).

Im Querschnitt gelingt es nicht, die zu Bündeln angeordneten *Cohnheimischen* Felder zu erkennen; im Längsschnitt hat man keine Möglichkeit, die Muskelfibrillen festzustellen. An Stelle der Muskelfibrillen findet sich ein bei der van Giesonfärbung rot gefärbtes Gewebe, welches das Gesichtsfeld beherrscht. Diese Züge sind durch helle ungefärbte und durchsichtige Massen auseinander gedrängt, welche auf dem Grund leicht-trübe Niederschläge zurückgelassen haben. Durch das ganze Gesichtsfeld ziehen reichlich rotgefärbte Gefäße und gelbgefärbte Nerven; nirgends sind zusammenhängende Muskelemente festzustellen; deshalb fallen die Gefäße und Nerven so ganz besonders ins Auge; man hat den Eindruck, als ob Gefäße und Nerven in einem strukturlosen Gewebe aneinander gereiht liegen.

Bei Zuhilfenahme stärkerer Vergrößerung erkennt man, daß die roten Züge, welche das Gewebe durchsetzen, aus derben Strängen bestehen, welche nur ganz spärliche spindelige Zellen zwischen sich fassen. Durchmustert man das Gesichtsfeld genau, so kommt man in Abschnitte, bei welchen man mit Gieson gelbgefärbte vereinzelte Muskelzellen eben noch erkennen kann. Man findet da zarteste Muskelfibrillen, welche hochgradig verschmälert sind und nur ganz vereinzelt zu mehreren nebeneinander liegen.

Wo solche Stellen noch aufzufinden sind, stellt man bei stärkster Vergrößerung (Abb. 2) fest, daß die Querstreifung der Fibrillen gerade noch zu erkennen ist, so daß die isotrope von der anisotropen Substanz mit Mühe zu trennen ist, und ebenso die *Hensenschen* und die *Krau-senschen* Linien als die Zwischen scheibe und Querscheibe eben noch sichtbar sind, wenn man auch bei manchen Fibrillen nicht mehr in der Lage ist, diese Bestandteile zu unterscheiden. Die Muskelzelle sind quantitativ nirgends vermehrt. Das Zellprotoplasma weist keinerlei Einlagerungen von Pigmenten auf, auch am Sarkoplasma und Sarkolemma lassen sich sonst keinerlei von der Norm abweichende Befunde erheben, insbesondere fallen keinerlei Zellanhäufungen auf. Nur an den Sehnenenden finden sich wie auch normalerweise Anhäufungen von spindeligen Bindegewebszellen.

Bei einer Färbung mit *Weigert Elastica* ist keine Vermehrung von elastischen Fasern festzustellen.

Eine *Fettfärbung mit Sudan III* und eine solche auf Lipide nach *Lorrain-Smith-Dietrich* läßt nicht mit Sicherheit derartige Einlagerungen erkennen, soweit sich von dem so überaus weichen ödematösen Muskelmaterial überhaupt Gefrierschnitte herstellen lassen.

Um die *Nervenendplatten* untersuchen zu können, wird die Silberimprägnation nach *Bielschowsky* und die Darstellung nach *Ramon y Cajal* in Anwendung gebracht. Nervenendplatten sind bei diesen Methoden nicht mehr festzustellen.

Eine Färbung auf Plasmazellen mit *Methylgrün-Pyronin* zeigt nirgends Einlagerungen von *Plasmazellen*. Kernvermehrungen oder Kernanhäufungen als

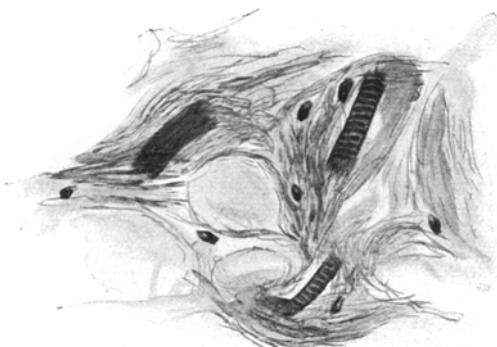


Abb. 2. Derselbe Schnitt wie Abb. 1. Gesichtsfeld bei stärkster Vergrößerung. Nur ganz vereinzelte, regressiv veränderte Muskelfasern erkennbar. Färbung: *Hämatoxylin* — *van Gieson*. Zeiss: Homogene Öllimmersion  $1/12$ , Okular 6.

Überreste eines stattgehabten Entzündungsprozesses sind auch an verschiedensten Stellen und verschiedenartigsten Schnitten der Skelettmuskulatur keinesfalls nachzuweisen.

Die einzelnen Rückenmarkssegmente werden den einzelnen Untersuchungsmethoden entsprechend in *Formalin*, *Müllerscher Flüssigkeit* und *96 proz. Alkohol* gehärtet, ebenso die in erster Linie für eine genaue Untersuchung interessierenden Teile des Gehirns.

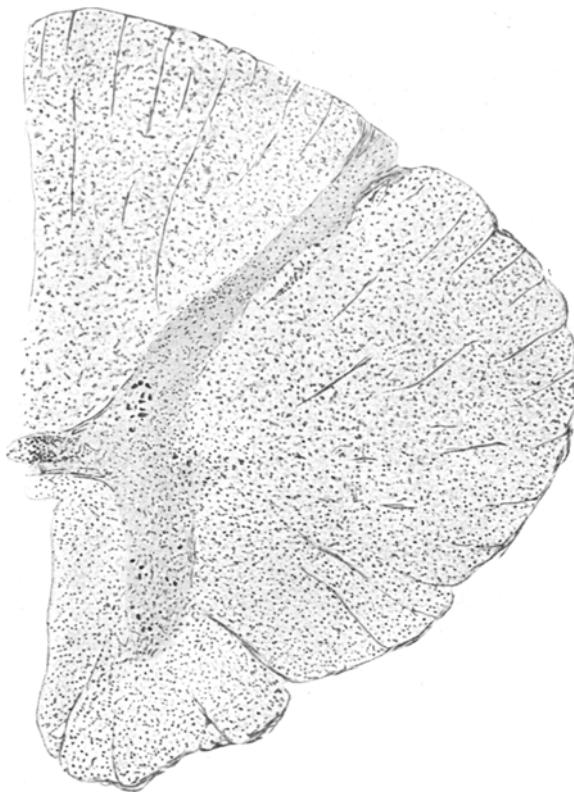


Abb. 3. Schnitt durch das Halsmark des Rückenmarkes, halbseitig abgebildet, beiderseits symmetrische Prozesse; hochgradige Atrophie der Vorderhörner; numerisch starker Ausfall der Ganglionzellen. Färbung: Zelläquivalent nach *Nissl* (Alkohol-Toluidinblau-Methode). Leitz: Mikroluminar 50 mm, Okular 3.

In Anbetracht des klinischen Verhaltens mußte der Befund am Hals- und Brustmark von besonderer Wichtigkeit sein.

*a) Halsmark:*

Schon die gewöhnlichen Kernfärbungen mit *Hämatoxylin-Eosin*, *Hämatoxylin von Gieson*, *Methylenblau* und *Lithionkarmin* lassen erkennen, daß die motorischen Ganglionzellen des Rückenmarkes an Zahl sehr stark verringert sind. Bei diesen Färbungen fällt sonst bei starker und schwacher Vergrößerung nichts von der Norm Abweichendes auf, insbesondere keinerlei Kernansammlungen krankhafter Art.

Eine Färbung auf *Plasmazellen* mit *Methylgrün-Pyronin* läßt keine Plasmazellen feststellen.

Um die Verhältnisse an den Nervenzellen genau studieren zu können, wird das *Nisslsche Zelläquivalent*, die Alkohol-Toluidinblau-Methode angewandt. Schon bei schwacher Vergrößerung fällt es bei dieser Färbung erst recht auf, daß die Ganglienzellen im Vorderhorn nur ganz spärlich gesät sind (Abb. 3).

Faßt man diese Zellen genauer und vergleichend ins Auge, so vermißt man überhaupt vollständig auch nur andeutungsweise eine erkennbare Anordnung in Gruppen, erst gar nicht davon zu reden, die vordere mediale von der vorderen lateralen Gruppe der motorischen Vorderhornzellen voneinander trennen zu können. Im rechten Vorderhorn ist dieser Befund, wenn möglich, noch ausgeprägter als im linken. Zwischen den sichtbaren Ganglienzellen finden sich gut konfigurierte einkernige kleine Zellen. Man stellt also dem normalen Verhaltern gegenüber fest,

daß eine hochgradige Reduktion an Zahl und Größe der motorischen Vorderhornzellen vorliegt. Für das Studium der qualitativen Beschaffenheit der Nervenzellen ergibt die Betrachtung bei Ölimmersion weiteren Aufschluß (Abb. 4).

Man erkennt hierbei, daß der Zelleib der sichtbaren multipolaren Ganglienzellen mitunter hochgradig geschrumpft ist, sich aber doch im allgemeinen eine gute Konfiguration von Kern und Protoplasma noch vorfindet. Das Tigroid ist sichtbar und die Zeichnung des Kernes scharf. Andere Gruppen zeigen allerdings nur noch die Schattenbilder und Umrisse von Nervenzellen, man kann

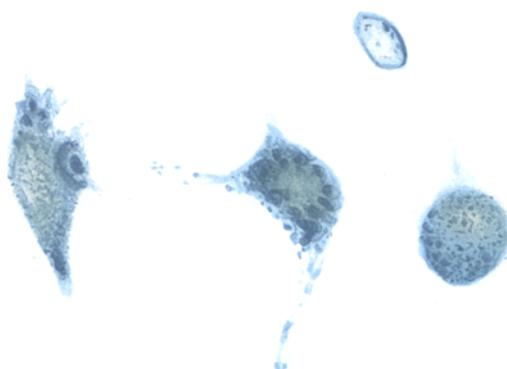


Abb. 4. Wie Abb. 3 bei stärkster Vergrößerung. Einzelne Typen qualitativ veränderter Ganglienzellen von der Chromatolyse bis zur Vakuolenbildung. Färbung: Zelläquivalent nach *Nissl* (Alkohol-Toluidinblau-Methode). Zeiss: Homogene Ölimmersion  $1/12$ . Okular 3.

dann nichts mehr von Protoplasma und Kern unterscheiden, sondern man stellt hier nur noch leere Vakuolen fest. Wieder andere Ganglienzellen des Vorderhorns weisen eine Aufquellung ihres Kernes auf, man sieht dann entweder Verklumpungen des Kernes oder gar Auflösungen. Desgleichen ist dann das Tigroid, die *Nisslschen Granula*, undeutlich ausgeprägt oder im Zustande der Chromatolyse, der Aufhellung des Chromatins. Auf vielen Schnitten erkennt man im ganzen Ausbreitungsgebiete der Vorderhörner kaum mehr als 6—8 Ganglienzellen. Die Vorderhörner selbst sind auf diese Weise sehr verschmälert bis etwa auf ein Drittel der Norm. Anders liegt der Befund bei den Ganglienzellen des Dorsalkernes. Hier ist keine Veränderung an Zahl der Nervenzellen festzustellen. Das Gebiet der *Clarkeschen Säule* weist bei eingehender Untersuchung keine auffallenden pathologischen Veränderungen auf weder quantitativer noch qualitativer Art.

Zur Untersuchung der *Markscheiden* wird zunächst die *Chrom-Osmiummethode* nach *Marchi* und die *Scharlachrotfärbung* nach *Herxheimer* angewandt, um etwa in frischer Degeneration befindliche Markscheiden nachzuweisen. Die angestellten Reaktionen ergeben keinerlei frische Degenerationsherde der Markscheiden.

Des weiteren wird zur Markscheidenuntersuchung eine Darstellung der Markscheiden am Gefrierschnitt nach *Spielmeyer* angesetzt. Es fällt bei der Untersuchung der Schnitte auf, daß die Markscheidenfasern im Gebiete der Vorderhörner in großer Anzahl entweder vollständig ausfallen oder hochgradig verschmälert erscheinen (Abb. 5).

Der Markscheidenfaserverlauf in den Hinterhörnern weicht nicht vom normalen Verhalten ab; die Fasern sind hier überall gut ausgebildet.

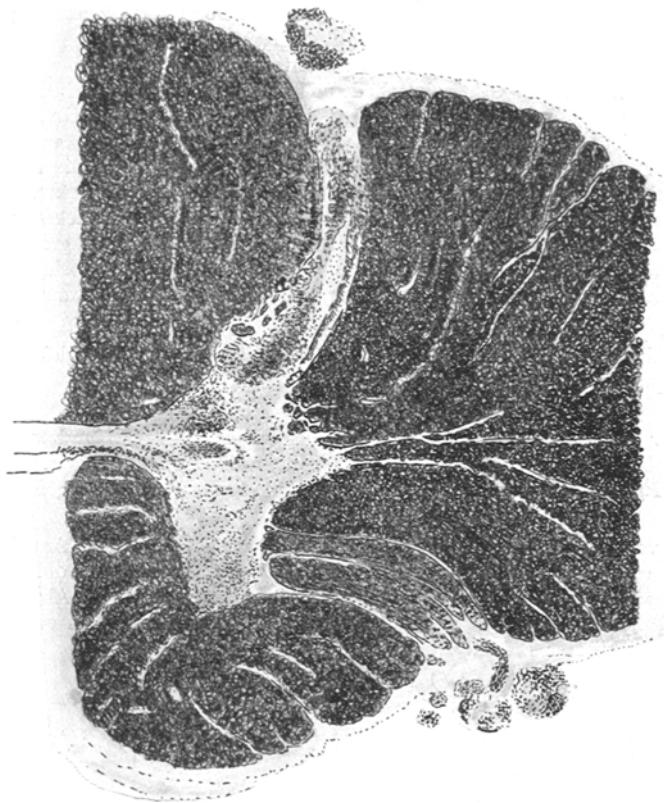


Abb. 5. Schnitt durch das Halsmark des Rückenmarkes. Halbseitig abgebildet, beiderseits symmetrische Prozesse. Hochgradiger Markscheidenausfall sowie Markscheidenfasernverschmälerung (Atrophie) im Gebiet der Vorderhörner und der vorderen Wurzeln. Färbung: Markscheidendarstellung nach *Weigert* in der Modifikation von *Kultschitzky-Pal*. Leitz: Mikroluminar 50 mm; Okular 8.

Zur besseren Untersuchung des Markscheidenverlaufes in den vorderen Wurzeln und Vordersträngen sowie den Hintersträngen wird eine Darstellung der Markscheiden nach *Weigert* in der Modifikation von *Kultschitzky-Pal* am Celloidin geschnittenem Material angewandt. Es zeigt sich im Rückenmark selbst der gleiche Befund wie am Gefrierschnitt nach *Spielmeyer*. Die Nervenfasern des Rückenmarkes sind überall von intakten Markscheiden umgeben; der *Gollsche* und *Burdachsche* Strang sind ohne nennenswerten Befund. Die Hinterstränge und die hinteren Wurzeln weisen überall in gleicher Weise normales Ver-

halten auf. In den vorderen Wurzeln und in den Vordersträngen dahingegen ist festzustellen, daß die Markscheiden auffallend zart und schmal sind, mitunter fallen sie hier überhaupt vollkommen aus, mitunter sieht man wiederum an den Strängen perlchnurartig aneinander gereihte und aufgetriebene Markscheidenschollen.

Die *Achsenzylinder* und die *Neurofibrillen* werden nach den Methoden von *Bielschowsky* und *Ramon y Cajal* zur Anschauung gebracht. Während im Bereich der Hinterhörner dieselben überall intakt erscheinen und die Neurofibrillen ebenfalls dem normalen Bilde entsprechen, zeigt sich das Achsenzylinder- und Neurofibrillensystem im Gebiete der Vorderhörner nur recht lückenhaft; stellenweise fallen sie ganz aus und fehlen vollkommen.

Um die *Neuroglia* elektiv gefärbt zu untersuchen, werden am gliagebeizten Material die *Weigertsche Originalmethode* und die *Alzheimer-Mannsche Methyblau-Eosinfärbung* angewandt. Es stellt sich bei der Durchsicht der Schnitte heraus, daß im Gebiete der Vorderhörner eine Vermehrung der Neuroglia vorliegt. Die beiden Haupttypen der Neurogliazellen, die Ependymzellen und die Astrocyten, sind zu erkennen. An den Vorderhörnern ist ein dichtes Maschennetz von gliösen Elementen bemerkbar, welches nur ganz vereinzelt die eigentlichen nervösen Elemente, Ganglienzellen und Nervenfasern, zwischen sich faßt. Im großen ganzen überwiegt indessen ein überwucherndes Glianzetz das ganze Gesichtsfeld der Vorderhörner, in welchem nur ein ganz spärliches Kerngerüst wahrzunehmen ist.

*b) Brustmark:*

Es fällt hier auf, daß, wenn der Befund auch qualitativ der gleiche ist, der Befund quantitativ schon etwas abzunehmen beginnt.

*c) Im Lumbalmark*

und *weiter nach unten hin* nehmen diese soeben besprochenen Befunde quantitativ immer mehr ab, die Ausfallserscheinungen werden hier immer geringer.

Die *Pyramidenbahnen* lassen nirgends krankhafte Veränderungen erkennen.

*d) Gehirn:*

Die von Stamm und Rinde sowie Medulla nach *Spielmeiers* Angaben entnommenen Partien werden ebenfalls in ihrem Verhalten nach den obigen Untersuchungsmethoden untersucht. Es läßt sich indessen an keinem Abschnitt der Leitungsbahn weder an den Nervenzellen noch an ihren Fortsätzen oder an der Glia ein krankhafter Befund erheben.

*e) Peripherer Nerv:*

Die Untersuchung des Nervus axillaris zeigt schon bei den gewöhnlichen Kernfärbemethoden eine Verschmälerung seiner Nervenfasern. Bei einer Darstellung der Markscheiden stellt man indessen fest, daß diese bei den Markscheidendarstellungen überhaupt nicht mehr zu erkennen sind. Die Markscheiden der Nervenfasern sind somit vollständig ausgefallen. Die Färbungen geben auch nicht eine Spur etwa erhaltenener Markscheiden an. Die spezifischen Methoden zur Darstellung frischer Degenerationen haben sämtlich einen negativen Befund.

Die einer histologischen Untersuchung unterworfenen Drüsen mit innerer *Sekretion* lassen keinerlei krankhafte Veränderungen erkennen.

Die mikroskopische Untersuchung von Stücken aus dem *Uterus* und den *Tuben* ergeben eine charakteristische *verkäsende Tuberkulose* mit Epitheloidzell-tuberkeln und Riesenzellen nach dem *Langhansschen Typus*.

### III. Epikrise.

Faßt man den vorliegenden anatomischen Befund epikritisch nochmals kurz ins Auge, so läßt sich etwa folgendes aussagen: es liegt bei der mitgeteilten Beobachtung eine hochgradige Störung in der *Trophik*

der Skelettmuskulatur und zwar ganz besonders der des Oberarmes, des Schultergürtels und des Oberschenkels vor. Die stattgehabten Prozesse sind die der *regressiven Metamorphose*: eine mächtige Atrophie der Muskelfasern bis zur schmalsten Verkleinerung der Muskelfibrillen; außerdem liegen Befunde vor, welche als Vakatzwucherung für eine bereits in höchstem Maße vollständig geschwundene Muskulatur aufzufassen sind. Es ist hier nichts mehr von erhaltener Muskulatur zu sehen; an ihre Stelle ist eine Ersatzwucherung durch ein eigentümlich gequollenes Gewebe zum Teil Fett-, zum Teil Bindegewebe getreten. Irgendwelche Anhaltspunkte für eine stattgehabte Entzündung in der Muskulatur sind nicht zu gewinnen. Das motorische Neuron zeigt die entsprechenden Veränderungen: die motorischen Vorderhornganglienzellen sind an Zahl stark vermindert und an Größe auffallend verringert, im Halsmark besonders, im Brustmark etwas geringer. Neben diesen Produkten, welche man als die Folge eines längst abgelaufenen alten Prozesses aufzufassen hat, finden sich noch geringe Anzeichen einer etwas frischeren Degeneration der Vorderhornganglienzellen besonders in der Form der Chromatolyse in allen ihren Stadien des Zerfalles, der allerdings auch agonal bedingt sein kann. An die Stelle der untergegangenen Nervenzellen ist eine Ersatzwucherung von Nervenstützgewebe getreten; die Neuroglia überwuchert an derartigen Partien. Auch dieser Befund spricht dafür, daß ein Prozeß vorliegen muß, in dessen Folge der Schwund der Ganglienzellen eingetreten ist, daß also a priori keine so hochgradige Hypoplasie der Nervenzellen vorgelegen haben wird, wenn auch natürlich eine gewisse Dysplasie nicht wird unbedingt in Abrede gestellt werden können. Zu diesen Befunden liegen die zugehörigen Veränderungen an den vorderen Wurzeln und Vordersträngen des Rückenmarkes vor: es ist hier eine Atrophie der Markscheiden, mitunter ein direkter Untergang derselben nachzuweisen. Das Achsenzylinder- und Neurofibrillensystem der Nervenzellen zeigt ebenfalls Ausfallserscheinungen, welche zu dem Gesamtbild passen; ebenso liegt ein völliger Untergang der Markscheiden am peripheren Nerv und seinem Fibrillensystem vor, sodaß man in Kürze feststellen muß: es handelt sich um eine regressive Veränderung der gesamten motorischen spinomuskulären Bahn in allen ihren Teilen, eine Störung mithin im zweiten Abschnitt des motorischen Neurons vom Rückenmark an bis zum Muskel hin einbegriffen. Die anatomischen Befunde ähneln fast vollständig den von *Spielmeyer*<sup>19)</sup> mitgeteilten Veränderungen bei einer Beobachtung von progressiver *spinaler Muskelatrophie*, ohne daß in dem vorliegenden Falle klinisch die Anzeichen für einen *Duchenne-Aran* gegeben gewesen wären. Der erste Abschnitt der motorischen Leitungsbahn, der eorticospinale Teil, erwies sich als intakt.

### C. Ergebnisse und Folgerungen.

Frage man jetzt, auf welche schädigende Ursache diese krankhaften Prozesse zu setzen sind, so ist man nicht imstande, viel Positives auszusagen. Zeichen einer abgelaufenen Entzündung sind nicht zu erheben. Ob das Leiden seinen Ausgang vom Muskel oder vom Rückenmark her genommen hat, worauf bereits eingangs hingewiesen wurde, kann eben nicht entschieden werden, da eine primäre Muskelschädigung infolge von Inaktivität in Anbetracht der langen Dauer des Leidens jederzeit diese Veränderungen ohne weiteres gezeitigt haben kann; ebenso kann umgekehrt doch der Sitz des Leidens primär im Rückenmark basiert gewesen sein; dann sind eben die Muskelveränderungen als sekundäre Folgeerscheinungen eines spinalen Prozesses als *absteigend* aufzufassen. Es ist auch nicht einmal mit völliger Sicherheit auszuschließen, daß im Rückenmark früher einmal ein entzündlicher Prozeß stattgefunden haben mag, also eine Poliomyelitis, da bei einem Verlaufe von nahezu 15 Jahren jetzt nicht mehr festgestellt werden kann, ob etwa hier einmal eine Entzündung vorgelegen hat oder nicht. Im Gegenteil, der fiebrhafte Beginn der Erkrankung und die sich anschließende Muskelstörung legen den Verdacht auf eine entzündliche Genese dieses Leidens sehr nahe. Zusammenfassend läßt sich eben nur das eine mit Sicherheit sagen: es liegt eine *regressive neuromuskuläre Schädigung* vor. Die Klinik selbst stellte die Diagnose „Unklares Spinalleiden“ eben aus der Erwägung heraus, daß kein typisches Krankheitsbild sich abgrenzen ließ. Wie ist nun der Fall anatomisch aufzufassen und was lehrt er prinzipiell weiterhin? Es handelt sich um ein schweres Muskelleiden mit spinaler Beteiligung. Wollte man der bestehenden Terminologie nach die Vorgänge an der Muskulatur näher präzisieren, so müßte man zunächst zu entscheiden suchen, ob eine sog. „*Atrophie*“ oder eine „*Dystrophie*“ der Muskulatur vorliegt. Nach Schmaus können die im motorischen System auftretenden Erkrankungen in folgenden Formen zur Erscheinung kommen:

1. Dystrophien, d. h. solche progressiv verlaufende Muskelatrophien, welche in der Muskulatur primär zustande kommen und bei welchen bloß die Muskulatur selbst, nicht aber die Nerven und die nervösen Zentralorgane Veränderungen erkennen lassen.
2. Formen von progressiver Muskelatrophie, bei welchen sowohl der Muskel als auch die peripheren Nerven verändert vorgefunden werden.
3. Formen mit Degenerationen in den Vorderhörnern des Rückenmarkes, des Nerven und der Muskeln.
4. Formen, bei welchen die gesamte motorische Bahn in beiden Neuronen Degenerationen erkennen läßt.

Was die Fragen der Atrophie und Dystrophie anlangt, so bemerkt Lubarsch, daß die Grenzen zwischen Atrophie, Degeneration und Zelltod

nicht scharf zu fassen sind. Eine Atrophie kann ihren Ausgang in völligen Untergang von Gewebeelementen nehmen, wie es am augenscheinlichsten bei der physiologischen Atrophie, der Rückbildung embryonaler Organe (Histolyse) zu erkennen ist. Man findet bei vielen Fällen von „Altersatrophie“ der Organe und Gewebe höherer Tiere schwerere Zelläsionen, welche beweisen, daß diese Atrophien keine reinen Atrophien mehr darstellen, sondern bereits zu den Degenerationen hinüberführen. Es kommt somit auch bei derartigen fortgeschrittenen Fällen von Atrophie zum Untergang von ganzen Zellen mitsamt ihrem Zellkern; es kommt also auch hierbei zu einer qualitativen Veränderung der einzelnen Zellelemente, also im Endeffekt zum gleichen Resultat, zu welchem man auf dem Wege der Degeneration gelangen kann.

Es ist somit aus diesen und ähnlichen allgemein-pathologischen Erwägungen heraus gar nicht möglich, scharf zwischen „einfach atrophischen“ und „degenerativ atrophischen“ Vorgängen, Dystrophien, zu trennen. Es liegt auch schon in der Bezeichnung „degenerative Atrophie“, daß Atrophie und Dystrophie ohne Grenzen ineinander übergehen. Die klinische Beobachtung gleichliegender Fälle hat es ebenfalls gelehrt, daß die Entartungsreaktion keinen sicheren Unterschied zwischen einfacher und degenerativer Atrophie bildet, denn auch hier können sich die Befunde im Verlaufe einer und derselben Erkrankung andauernd beim gleichen Falle ändern. Und es dürfte auch wirklich für die allgemeine Erkenntnis, methodologisch, nicht viel damit gewonnen sein, wenn derartig gekünstelte Unterschiede zwischen Atrophie und Dystrophie der Muskulatur gemacht werden sollen. Dystrophia muscularum dürfte somit auch keine gerade glückliche Bezeichnung sein, erst recht nicht, wenn man die trophischen wechselseitigen Einflüsse, welche das motorische Neuron auf die Muskulatur ausübt und umgekehrt in Betracht zieht.

Auch *Ernst* hält eine derartige Trennung nicht für gut angängig.

*Ribbert-Mönckeberg* bemerken für diesen Zusammenhang: Dem völligen Schwunde der Gewebeelemente (bei einer numerischen Atrophie) werden qualitative Veränderungen vorausgehen; wir sprechen dann von degenerativer Atrophie. Die verschiedenen mikroskopischen Formen der Atrophie kombinieren sich bei den höheren Graden der Organatrophien meist in der Weise, daß aus einer einfachen anfänglichen Atrophie über die degenerative Atrophie die numerische Atrophie entsteht.

Derartige regressive oder numerisch atrophische Vorgänge pathologischen Geschehens liegen nun bei obigem Falle und ähnlichen Beobachtungen vor. Nach den soeben gemachten Ausführungen könnte es für dieses noch wenig geklärte Material am geeignetsten erscheinen, sich bei derartigen Vorgängen auf das *Pathos* der Muskulatur, welches

sich unserer Beobachtung zu erkennen gibt, im Sinne *Aschoffs* zu beschränken. Und so lange eben noch nichts wesentlich Unterschiedliches für die *Erkenntnis* der *neuromyopathischen* Erkrankungen gefunden ist, kann man *Aschoffs* Gedankengängen folgend hier von *neuromyopathischen Erkrankungen* zusammenfassend reden, ein Bestreben, welches neuerdings auch klinischerseits für diese Erkrankungsformen immer mehr zu allgemeiner Geltung zu gelangen scheint. Und um zum Ausdruck zu bringen, daß es sich pathologisch-anatomisch um Geschehnisse einer regressiven Metamorphose handelt — denn *Myopathia* ist ja schließlich eine jede Erkrankung der Muskulatur — kann man wohl für diese Erkrankungsformen in ihrer Gesamtheit als eine Gruppe die *Myopathia regressiva sive katabiotica* anerkennen, womit lediglich das zum Ausdruck gebracht ist, was einzig und allein positiv festgestellt werden kann. Es besteht eben kein grundsätzlicher Unterschied zwischen einer Muskelatrophie und einer Muskeldystrophie. Und nicht viel anders ist es um die Scheidung der primären myopathischen Myopathie, wie sie *Kaufmann* neben anderen bezeichnet, von der neurogenen Myopathie bestellt. Es kommen hierfür in der Hauptsache die *progressive Muskeldystrophie (Erb)* und die *progressive spinale Muskelatrophie (Duchenne-Aran)* in Frage. Aber nur in einem Bruchteil der Fälle geht der Prozeß wirklich vom Vorderhorn aus, ebenso kann er primär im Muskel eingesetzt haben und durch aufsteigende Prozesse den peripheren Nerv und das Rückenmark in Mitteidenschaft ergriffen haben. Die Klinik legt besonderen Wert darauf, diese Formen voneinander zu trennen. Es wäre nun bei der progressiven spinalen Muskelatrophie das Auftreten der Entartungsreaktion zu erwarten und in der Tat tritt sie manchmal, wenn auch selten, auf. Das Fehlen der Entartungsreaktion in solchen Fällen scheint nach der Ansicht von *Schmaus* in solchen Fällen durch den langsamem Verlauf der degenerativen Vorgänge bedingt zu sein. Er wirft nun die Frage auf, ob man berechtigt ist, bei der progressiven spinalen Muskelatrophie ein primäres krankhaftes Befallensein der Vorderhörner anzunehmen. Er gibt zu, daß eine hochgradige Veränderung im Vorderhorn auch sekundär von einer primären Erkrankung der Muskulatur abhängig sein kann, wenn auch seltener, vielleicht erkrankt auch das ganze periphere Neuron mitsamt der Muskulatur gleichzeitig primär.

Und *Oppenheim* betont schon, daß es Übergänge zwischen myopathischer und spinaler Muskelatrophie gibt. So ist es mehrfach vorgekommen, daß ein nach seinem ganzen klinischen Verlauf der myopathischen Muskelatrophie hinzugerechneter Fall auf Grund der anatomischen Untersuchung als spinal aufgefaßt werden mußte und umgekehrt. Und nicht viel anders stehe es um die *neurotische*

Form der Muskelatrophie und die durch eine *Poliomyelitis* oder *Poly-myositis* hervorgerufenen Krankheitsprodukte.

Es verträgt sich eigentlich nur sehr schwer mit unseren anatomischen Anschauungen, daß bei einem jahrelang bestehenden Leiden, wie sie die progressive Muskeldystrophie *Erb* darstellt, welche mit Lähmung der Muskulatur einhergeht, keinerlei aufsteigende Schädigungen im motorischen Neuron statthaben sollten. Und doch wird es immer wieder behauptet, daß die *Erb*sche Muskelerkrankung im allgemeinen keine Veränderungen im Nervensystem setzen soll. Das könnte aber nur bei kurz verlaufenen Fällen wirklich zu verstehen sein; denn das Gesetz der auf- und absteigenden Degeneration scheint immer noch zu Recht zu bestehen. Lange Zeit nach Amputationen eines Gliedes sollen beispielsweise auch atrophische Veränderungen im histologisch untersuchten Neuron sichergestellt sein. Höchst bedauerlich ist es, daß, soweit mir bekannt, keine Fälle bekanntgeworden sind, bei welchen eine frische sog. spinale progressive Muskelatrophie im Anfangsstadium interkurrent zum Exitus und zur genauen anatomischen Untersuchung gekommen ist; denn dann ließen sich schon eher weitere Schlußfolgerungen auf das Abhängigkeitsverhältnis dieser Organsystemerkrankungen, auf die Beziehungen zwischen Muskulatur und Nervensystem ziehen.

Zur näheren Klärung aller dieser Fragen hat die experimentelle Forschung noch große Aufgaben zu lösen zum Teil durch anatomische Nachprüfung der auf- und absteigenden Degenerationen, zum Teil durch Ausbau schon bestehender Methoden, denn auch die physiologischen Methoden, die eine Trennung eines spinalen von einem myopathischen Muskelleiden ermöglichen wollen — so wie es die Entartungsreaktion tun soll — bedürften noch genauerer Unterlagen und einer weiteren Klärung, da bei Ergriffensein des motorischen Neurons dieselbe häufig vollkommen fehlt, wie es auch bei der oben mitgeteilten Beobachtung einer schweren Erkrankung der gesamten zweiten Hälfte der motorischen Leitungsbahn der Fall ist.

Es dürfte nach alledem zu keiner wesentlichen Klärung beitragen, eine spinale von einer muskulären Form der Erkrankung abzugrenzen, solange wir nicht in der Lage sind, dieses reziproke Verhalten auch anatomisch und physiologisch je nach ihrem primären Sitz mit Sicherheit voneinander abzugrenzen und zu erfassen; nach den bisherigen Grundlagen wird man vielmehr gut daran tun, alle diese *anscheinend selbständigen Erkrankungsformen als Neuromyopathiae regressivae* zu charakterisieren, bei welchen es bisher nur gelingt auf physiologischer Basis einzelne Typen herauszuholen, so die neurale Muskelatrophie, welche demnach als eine *Neuromyopathia regressiva neuralis* aufzufassen wäre. In Betracht muß noch gezogen werden, daß auch eine *Poliomyelitis anterior chronica* nach jahrelangem Bestehen die gleichen

anatomischen Substrate liefern kann wie die anderen *neuromyopathischen* Erkrankungen, wenn die Ganglienzellen in genügend hohem Grade erkranken. Die übrigen myopathischen Erkrankungen bleiben in ihrer Klassifizierung, wie ich sie gelegentlich der Besprechung der Myotonia congenita in cerebrale, bulbäre, spinale, neurale und muskuläre vor- genommen habe, unberührt.

Zu erwägen ist nur noch, ob nicht manchen derartigen neuro- myopathischen regressiven Erkrankungen eine entzündliche Genese zugrunde liegt. Man rechnet neuerdings diese Erkrankungen der Gruppe der *hereditären* zu, eine Auffassung, welche insbesondere von *Strümpell* und anatomisch von *Rößle*<sup>20)</sup> vertreten wird. Man kann sich aber des Eindruckes nicht erwehren, daß bei Krankheitsfällen wie in dem vor- liegenden doch eine entzündliche Genese zugrunde gelegen haben kann. Der fiebige akute Beginn bringt eine derartige Annahme doch sehr nahe. Weitgehende genaueste Anamnese, weitere klinische und anato- mische Untersuchungen werden uns Aufschluß und tiefere Einsicht für alle die angeschnittenen Fragen und schließlich auch über die Genese dieser Krankheitsgruppen geben, insbesondere auch über die Bedeutung der wie in mancher Hinsicht so auch funktionell noch nicht genügend erfaßten *Nervenendplatten*. Die Rolle, welche diese *Neuro- fibrillen* spielen, ist uns noch nicht recht bekannt; vielleicht sind sie als Angriffspunkt für die schädigende Ursache von besonderer Wichtig- keit, da auf sie als Bindeglied zwischen dem eigentlichen Muskel- apparat und dem Nervensystem ein Hauptaugenmerk zu richten sein dürfte.

Als kurzes *Ergebnis* der obigen Ausführungen ist folgendes fest- zustellen:

1. Eine Trennung von *Atrophie* und *Dystrophie* ist weder *anato- misch* noch *physiologisch* scharf durchzuführen möglich; es handelt sich beidemal um *regressive* Veränderungen der Muskulatur.

2. Die *spinale progressive Muskelatrophie* (*Duchenne-Aran*) und die *progressive Dystrophia musculorum* (*Erb*) können die gleichen anato- mischen Substrate geben und sind anatomisch nichts Verschieden- artiges sondern Glieder ein und derselben *Systemerkrankung*, des *Nervenmuskelsystems*. Die *Poliomyelitis anterior* gehört zu derselben Klasse systematischer Erkrankungen und ist anatomisch in ihrem rezidivierenden Verlauf von den Muskeldystrophien nicht abzu- grenzen.

3. Eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich der Genese dieser Erkrankungen muß auf die *Nervenendplatten* gerichtet werden.

4. Es empfiehlt sich, diese erfaßbaren Veränderungen am neuro- muskulären Apparatsystem als *Neuromyopathiae systematicae regres- sivae* zusammenzufassen.

5. Bei allen derartigen systematischen neuromyopathischen Erkrankungen ist es bisher nur möglich mit Sicherheit pathologisch-physiologisch ein Befallensein des ersten Abschnittes der motorischen Leitungsbahn — den corticospinalen Teil — gegenüber einem Befallensein des spinomuskulären Abschnittes durch das Auftreten von Spasmen abzugrenzen.

6. Über die *Ätiologie* dieser Erkrankungen lässt sich nichts Bestimmtes aussagen. Man ist geneigt, sie den *hereditären Systemerkrankungen* hinzuzurechnen, vielleicht sind sie aber doch gelegentlich als durch *entzündliche Prozesse* in irgendeinem Abschnitt des Nervenmuskelsystems entstanden aufzufassen.

---

#### Literaturverzeichnis.

- 1) *Curschmann, H.*, Referat in den *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 1922.  
— 2) *Silberberg*, Über die pathologische Anatomie der Myotonia congenita und die Muskeldystrophien im allgemeinen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **242**, S. 42. — 2a) *Derselbe*. *Klinische Wochenschr.* 1923, Nr. 22, S. 1045.  
— 3) *Strümpell*, Spezielle Pathologie und Therapie 1920. — 4) *Oppenheim*, *Lehrbuch der Nervenkrankheiten* 1917. — 5) *Lubarsch*, Allgemeine Pathologie 1905. — 6) *Ribbert-Mönckeberg*, *Lehrbuch der Pathologie* 1922. — 7) *Ernst*, *Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie* 1923. — 8) *Cramer*, *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **6**, 552. — 9) *Schmaus*, Vorlesungen über pathologische Anatomie des Rückenmarkes 1901; *Derselbe*. *Lubarsch-Ostertag* **1**, 3. Abt. und **5**, 310. — 10) *Kaumheimer*, *Dtsch. Zeitschr. f. Kinderheilk.* **25**, Heft 1—3. — 11) *Charcot* und *Dutil*, *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **6**, 286. — 11) *Casirer* und *Maris*, *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* **39**, 321. — 12) *Aoyama*, *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* **40**, 693. — 13) *Siemerling*, *Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh.* **31**, 105. — 14) *Rosin*, *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* **65**, 428. — 15) *Kaufmann*, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie* 1922. — 17) *Hiller*, *Med. Klinik* 1921, Nr. 4. — 18) *Spielmeyer*, *Technik der mikroskopischen Untersuchung des Nervensystems*. — 19) *Spielmeyer*, *Die Histopathologie des Nervensystems*. Springer 1922. — 20) *Rössle*, *Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie*. Bd. I. 1923.
-