

(Aus dem Histologischen Laboratorium [Vorstand: Doz. Dr. L. I. Falin] und der Nervenklinik [Vorstand: Prof. Dr. B. D. Kaplan] des Medizinischen Instituts in Smolensk.)

Histopathologie der motorischen Nervenendigungen bei Myopathie und einigen verwandten Erkrankungen.

Von

L. I. Falin und K. F. Kanarejkin¹.

Mit 16 Abbildungen im Text und 1 Tabelle.

(Eingegangen am 21. Januar 1941.)

Trotz zahlreicher Untersuchungen bleibt die Pathogenese der progressiven Muskeldystrophie bis heute noch unklar.

Die meisten Untersucher sind geneigt, diese als primäre, d. h. als eine mit dem Nervensystem nicht verbundene Erkrankung des Muskelapparates anzusehen (Silberberg, 1923; Meyenburg, 1929; S. und G. Wohljahr, 1935).

Doch wird in den letzten Jahren die Bedeutung der Störungen der autonomen Innervation der Skelettmuskulatur in der Genese dieser Dystrophien stark hervorgehoben (Schtscherbak, 1923; Ken-Kuré und seine Schule, 1925—1927). Ken-Kuré meint, die progressive Muskeldystrophie könne Folge einer Beschädigung verschiedener Anteile des vegetativen Nervensystems sein. Dennoch spricht er in erster Reihe von der möglichen Schädigung der Endnervenplatten, besonders der sog. akzessorischen Nervenendigungen (Boeke, 1909), denen er und andere eine sympathische Natur zuschreiben.

Diese Annahmen von Ken-Kuré über die Beteiligung der Endnervenapparate in der Genese der Muskeldystrophie können keinesfalls als beweisend gelten. Bis zur letzten Zeit fehlten spezielle Untersuchungen des Zustands der motorischen Nervenendigungen bei Myopathie mit Hilfe der modernen neurohistologischen Methode. Man kann nur die Arbeit von Kuimow erwähnen (1932), der Nervenelemente an den Muskelstückchen studierte, die durch Biopsie bei 2 Myopathiekranken erhalten wurden. Der Verfasser glaubt, es sei ihm gelungen, eine deutliche krankhafte Veränderung der motorischen Nervenendigungen und präterminalen Fasern zu verzeichnen. Die von ihm nachgewiesenen Veränderungen machten sich geltend in scharfer Herabsetzung der Fasermenge von dickem Kaliber, in der Degeneration der Nervenfasern und in dem Zerfall der Muskelplatten. Gleichzeitig beobachtet er das Befallensein der akzessorischen sympathischen Fasern. Auf Grund dieser Angaben kommt

¹ Der histologische Teil der Arbeit ist von L. I. Falin, der klinische von K. F. Kanarejkin ausgeführt.

er zum Schluß, daß die progressive Muskelatrophie in die Gruppe der Muskelerkrankungen von neurogenem Charakter einzureihen ist.

Anschließend kann man die Arbeiten von *Noël* und seinen Mitarbeitern erwähnen (*Pommé, Delaye, C. Huc* u. a., 1931, 1932), die bei Anwendung der cytologischen Methodik in mehreren Fällen der primären Myopathie wesentliche Veränderungen im Chondriom der motorischen Endplättchen feststellen konnten. Je nach der Schwere der Erkrankungen und deren Dauer beobachteten sie eine scharfe Herabsetzung der Chondriosomenzahl im Teloplasma der motorischen Endplättchen bis zu deren vollständigem Verschwinden.

Es ist lehrreich, daß bei sog. nutritiven experimentell von *Roger, Pappenheimer* und *Goetsch* (1931) hervorgerufenen Myodystrophien keine Veränderungen in den peripheren Nerven und motorischen Nervenendigungen festgestellt werden konnten. *Chor* und *Dolkart* (1939), die diese Versuche mit einigen Veränderungen wiederholt haben, bestätigen auch ein volles Erhalten der intramuskulären Nerven und deren motorischer Endigungen sogar im Fall einer schweren Muskeldegeneration. Sie alle kommen zu dem Schluß, daß die Veränderungen des Muskelgewebes, die bei diesen Umständen beobachtet werden, von dem Nervensystem unabhängig sind. Es muß aber berücksichtigt werden, daß nutritive, mit Hilfe der speziellen *Goetschs* und *Pappenheimers*-Diät bei Meerschweinchen hervorgerufene Myodystrophien sich dem histologischen Bild nach von der progressiven Muskeldystrophie des Menschen unterscheiden (*Chor* und *Dolkart*, 1939). Deshalb sind sie nicht als Erkrankungen anzusehen, die mit der Myopathie des Menschen völlig identisch sind.

Aus diesem kurzen Überblick ist ersichtlich, daß unsere Kenntnisse von dem Verhalten der motorischen Nervenendigungen bei der Myopathie äußerst ungenügend und durch geringe Beobachtungen gestützt sind.

Indessen ist die Wichtigkeit dieser Kenntnisse für die Lösung der allgemeinen Fragen der Myopathiepathogenese zweifellos, und weitere Forschungen in dieser Richtung sind mit Hilfe der modernen neurohistologischen Technik notwendig.

Andererseits bietet das Studium der motorischen Endigungen bei der Myopathie ein gewisses Interesse anschließend an die Untersuchungen eines von uns (*Falin*, 1935—1938); letztere zeigten recht wesentliche Verschiebungen in der Struktur dieser Endigungen bei der experimentell durch Sehnendurchschneidung hervorgerufenen Atrophie des quer gestreiften Muskels (Kernauswucherung, Reizerscheinungen des neurofibrillären Apparates usw.).

Es ist schwer zu denken, daß bei der Myopathie mit ihrer langsamen, aber immer fortschreitenden Atrophie der Muskelfasern, motorische

Nervenendigungen unversehrt bleiben. Wir stellten uns in der vorliegenden Arbeit, die Aufgabe, zu klären, ob die vermutlichen Veränderungen sekundär erscheinen, von dem Leiden des Muskels selbst abhängen, oder ob sie von der Beteiligung des Nervensystems an der Genese dieser Erkrankung zeugen.

Die Untersuchung der Muskel- und Nervenendigungen wurde an Biopsiematerial ausgeführt. Die Muskelbiopsie wurde unter Lokalanästhesie ($1/2\%$ Novocainlösung) von Dr. I. M. Woronzow vorgenommen, dem wir an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

Die Muskelfixation erfolgte in 20% Neutralformol; ein Teil des Materials wurde in Flüssigkeit „AFA“ nach B. I. Laurentjeu (Gemisch von gleichen Teilen der gesättigten Lösung Ac. arsenicosi, neutr. 40% Formol und 96% Alkohol) innerhalb 1 Stunde fixiert; nachfolgende Fixation in 20% neutr. Formol. Die Gefrierschnitte wurden mit Silber nach Methode von Gros-Bielschowsky imprägniert. Nach der Vergoldung erfolgte Hämatoxylinfärbung nach Bömer.

Gleichzeitig wurde ein Teil des Materials in Celloidin eingebettet und nach Pasini gefärbt.

Im ganzen wurden 11 Kranke untersucht, darunter 9 Myopathiefälle vom Erbschen Typus, 1 Myopathiefall von Typus *Landonzy-Dejerine* (Type facio-scapulo-humeral) und 1 Fall Myatonia congenita *Oppenheim*.

Außerdem wurden zur Kontrolle Muskeln von zwei erwachsenen Männern und zwei 3—4monatlichen Kindern untersucht, die plötzlich wegen eines Unfalls zugrunde gegangen waren. Die Angaben in bezug auf die Bezeichnung der Muskeln, auf den Zeitpunkt der ausgeführten Biopsie sind in der Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1.

Nr.	Familienname	Ge- schlecht	Alter Jahre	Klinische Diagnose	Datum der Biopsie oder Autopsie	Muskel- bezeichnung	Krank- heits- dauer Jahre
1	Rom.	♂	9	Myopathia von Erb	2. 1. 35	M. deltoideus	nicht fest- gestellt
2	M-in.	♂	11	„ 17. 1. 35	M. biceps fem.	desgl.
3	F-ow.	♂	13	„ 11. 3. 35	M. deltoideus	3
4	G-kow.	♂	9	„ 17. 10. 35	..	5
5	B-kin.	♂	12	„ 17. 11. 35	..	3
6	B-kin.	♂	8	„ 19. 3. 38	..	1
7	L-now.	♀	9	„ 19. 3. 38	..	etwa 9
8	M-low.	♂	11	„	19. 3. 38	..	3
9	I-nit.	♂	12	„	19. 3. 38	..	6
10	M-ka.	♂	17	Myopathia von <i>Landonzy-Dejerine</i>	22. 12. 34	..	1
11	K-wa.	♀	7	Myatonia congen. <i>Oppenheim</i>	17. 11. 35	..	5
12	G-ow.	♂	30	Schußwunden	27. 3. 38	..	—
13	An-ko.	♂	20	„	5. 12. 35	..	—
14	N.	♂	3 Mon.	Asphyxie	8. 1. 37	M. biceps fem.	—
15	M.	♂	4 Mon.	Schußverletzung	3. 12. 38	M. deltoideus	—

Betrachten wir zunächst das klinische Bild und Veränderungen, die an den Muskeln und Nervenendigungen bei der *Erbschen Myopathie* nachgewiesen sind.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, handelte es sich um Kinder im Alter von 8—13 Jahren. Die Krankheitsdauer schwankte zwischen 1—9 Jahren. In 2 Fällen gelang es nicht, den Beginn der Krankheit festzustellen. In 3 Fällen trug die Erkrankung einen familiären Charakter (Nr. 4, 5, 6). Die Kranken suchten die Klinik wegen immer zunehmender Bein- und Armschwäche, Gehstörung oder wegen völliger Unfähigkeit zu Bewegungen auf. In den Fällen 1, 2, 6, 7, 8 wurde der typische „Entengang“ beobachtet. Bei der Untersuchung fiel bei allen Kranken deutliche und recht symmetrische Atrophie der Schulter- und Beckengürtelmuskeln, aber auch der langen Rückenmuskel auf. Einige Kranken wiesen (Nr. 2, 8, 7) eine Pseudohypertrophie des Wadenmuskels auf. Infolge starker Atrophien und Anwesenheit sekundärer Kontrakturen sind aktive Bewegungen in proximalen Abschnitten der Extremitäten bei vielen Kranken stark beschränkt gewesen (N 2, 3, 5, 7, 9). Aus dem Grunde war ein Teil der Kranken nicht imstande zu gehen (Nr. 3, 4, 5, 9). Viele Kranke führten bei der Veränderung der Rückenlage in die vertikale ein für die Myopathen typisches „Aufstehen nach sich“ aus. Im Anschluß an die scharfe Atrophie der langen Rückenmuskel bemerkte man bei einigen Kranken eine stark kompensatorische Lendenlordose (Nr. 1, 6, 7, 8). Mechanische Erregbarkeit der Muskeln war meistens herabgesetzt oder fehlte ganz, bei anderen war sie im Gegenteil erhalten (Nr. 1).

Qualitative Veränderungen der elektrischen Erregbarkeit der Muskeln wurden nicht nachgewiesen. Quantitative Veränderungen der elektrischen Erregbarkeit waren in allen Fällen je nach dem Grad der Muskelatrophien zu verzeichnen.

Die *mikroskopische Untersuchung* der biopsierten Muskelstücke zeigt in vielen Fällen die für die Myopathie typische Fett- und Bindegewebsauswucherung. Das Bindegewebe findet sich nicht nur zwischen primären Muskelbündeln, sondern wächst auch in dieselben hinein.

Muskelfasern zeigen verschiedene Atrophiestufen. Daneben sind zahlreiche Fasern von ganz normalem Umfang und Struktur vorhanden. Es fällt eine Mannigfaltigkeit der Muskelfasern im Rahmen der primären Muskelbündel auf. Feine atrophierte Fasern sind hier regellos mit dickeren, offenbar normalen Fasern gemischt. Auf den Querschnitten ist dies besonders deutlich sichtbar. Solche Anordnung der Muskelfasern im Bestand der primären Bündel erscheint, bekanntlich, typisch eben für die primäre Myopathie (S. und G. Wohlfahrt, 1935; G. Wohlfahrt, 1935). Doch konnten wir in einem Fall der typischen Muskeldystrophie vom *Erbschen Typus* (N 4) neben den Muskelbündeln, die aus verschiedenkalibrigen Fasern bestanden, eine Reihe von Bündeln

nachweisen, die bald von offenbar normalen, bald dagegen von stark atrophierten Muskelfasern gebildet wurden (Abb. 1).

Nach Angaben von *Slauk* (1921) und *G. Wohlfahrt* (1935) wird die Anordnung der verschiedenen großen Muskelfasern in Form von einzelnen Gruppen oder „Feldern“ nur bei sog. neurogenen Muskelatrophien getroffen und diese hängt von der Degeneration der motorischen Zellen



Abb. 1. Kranke G-kow, 9 Jahre. Erbsche Myopathie M. deltoideus sin. Querschnitt der drei Muskelbündel, bestehend aus *a* feinen gleichmäßig atrophierten Muskelfasern, *b* verschiedenkalibrigen, meistens atrophierten Muskelfasern und *c* relativ guterhaltenen Muskelfasern. Ob. 3, Steindorff, Mikrophoto.

der Vorderhörner des Rückenmarks ab, die mit diesen Muskelfasern verbunden sind.

In unserem Fall konnten wir klinisch keine Zeichen feststellen, die vom Befallensein des Nervensystems gesprochen hätten. Außerdem ergab die histologische Untersuchung keine Degenerationserscheinungen seitens der intramuskulären Nerven. Offenbar muß man zugeben, daß auch in einzelnen Fällen der primären Myopathie atrophierte Muskelfasern ebenso gruppenweise oder in „Feldern“ liegen können. Durch diesen Umstand kann die Differentialdiagnose der neurogenen und primären Myopathien erschwert werden, wenn die spezielle neurohistologische Analyse nicht herangezogen wird. Auf den Querschnitten weisen die Muskelfasern meistens eine runde oder ovale Form auf

(Abb. 2). Dadurch unterscheiden sie sich scharf von den Fasern eines normalen Muskels, deren Querschnitte meist polygonal aussehen (Abb. 3). Wir haben, allerdings, in zwei Myopathiefällen (Nr. 2, 8) Muskelfasern gesehen, deren Form sich der normalen näherte. Dementsprechend wiesen sie auch einen geringeren Atrophiegrad und keine Fett- und



Abb. 2. Kranke B-in, 12 Jahre. *Erb'sche Myopathie*. M. deltoid. sin. Große scharf umschriebene *Cohnheim'sche* Felder und zentral gelegene Kerne deutlich sichtbar. Obj. 1:7 Immers., Zeiß, Mikrophoto.

Bindegewebswucherung auf. Wir hatten hier offenbar mit der Biopsie der relativ gut erhaltenen Muskeln zu tun.

Die Querstreifung der Muskelfasern ist in den meisten Fällen deutlich ausgesprochen. Sie verschwindet erst mit dem Zugrundegehen der Faser. Auffallend sind große scharf umschriebene *Cohnheim'sche* Felder, die durch recht breite helle Sarkoplasmaschichten voneinander getrennt sind (Abb. 2). Wahrscheinlich liegen Myofibrillenbündel bei der Myopathie lockerer als in der Norm. Die Kernzahl der Muskelfasern ist in meisten Fällen stark vermehrt. Sie liegen entweder regelmäßig zerstreut längs der Muskelfaser oder in größeren Gruppen oder in langen Ketten. In einigen Fällen sind zentral gelegene Kerne nachgewiesen. Auffallend ist starke Nucleolusausbildung in Muskelfasern-

kernen bei der Myopathie. Manchmal sind sie zahlreich, groß und recht verschiedenförmig. Außer der Atrophie der Muskelfasern wurden Erscheinungen von starker Vakuolisierung mit nachfolgendem Myofibrillenzerfall und Schwund der Querstreifung beobachtet.

Ein großes Interesse bieten Anhäufungen von homogenem oder vakuolisiertem Protoplasma, das wir in einem Myopathiefall unter dem Sarkolemm der Muskelfasern festgestellt haben. Sie waren rund oder



Abb. 3. Querschnitt des M. deltoid. sin. eines 20jährigen gesunden Mannes. Muskelfasern sind auf den Querschnitten polygonal. Ob. 3, Steindorff. Mikrophoto.

oval und erreichten manchmal eine riesige Größe (Abb. 4). In jedem Protoplasmaknollen waren gewöhnlich ein heller großer Kern und mehrere kleinere vorhanden. Ihrer Struktur nach erinnern diese Gebilde an die sog. „Sarkolyten“, die bei verschiedenen Verletzungen der Muskelfaser entstehen (Zawarsin).

Das Studium der an unseren Kranken beobachteten Veränderungen der Muskelfasern zeigte ein für die primäre Myopathie recht typisches Bild. In dieser Hinsicht bestätigen die Angaben der mikroskopischen Untersuchung der Muskeln die klinische Diagnose völlig.

Zur Beschreibung der Veränderungen der motorischen Endplättchen bei der *Erbschen Myopathie* übergehend, müssen wir betonen, daß in allen von uns studierten Fällen große Mengen von ganz normalen Nervenendigungen beobachtet wurden.

Ebenso wie die Muskeln der gesunden Menschen enthalten sie 4 bis 6 Kerne und haben einen gut ausgebildeten neurofibrillären Apparat. Manchmal weisen die motorischen Endplättchen der Myopathiker größere Ausmaße auf als die des normalen 30jährigen Menschen.

Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die motorischen Endplättchen bei manchen Kranken durch sehr geringe Größe und sehr kurze,



Abb. 4. Myopathie. Scharf ausgesprochene Querstreifung der Muskelfasern. Im Bestand einer Muskelfaser ist ein „Sarkolyt“ sichtbar. Ob. 1:7, Immers., Zeiß, Mikrophoto.

schwach ausgesprochene Verästelungen der terminalen Faser. Ihrer Struktur nach erinnern sie sehr an die Endplättchen von 3—4monatlichen Kindern. Besonders zart und fein sind die Terminalverzweigungen der motorischen Endplättchen beim Kranken M-in (Nr. 2). Nicht selten werden sie von feinen kollateralen, von Hauptnervenfasern abgehenden Zweigen gebildet (Abb. 5 und 6). Der eigenartige Charakter dieser Endigungen wird beim Vergleich mit den an den Enden der Hauptterminalfaser sitzenden Endplättchen besonders stark ausgeprägt (Abb. 6). Es kann nicht die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß hier nicht die Atrophie der motorischen Endplättchen mit allmählicher Verfeinerung ihres neurofibrillären Apparates stattfindet, sondern daß es sich

hier eher um die Neigung zur Bildung neuer kollateraler Endigungen vom embryonalen Typus handelt.

Neben den normalen und offenbar in ihrer Ausbildung zurückgebliebenen motorischen Nervenendigungen wurden fast bei allen Kranken zahlreiche Endplättchen mit deutlichen Zeichen von Atrophie und Reduktion ihres neurofibrillären Apparates nachgewiesen. Sie sind durch starke Verfeinerung und volle Abwesenheit der Verzweigungen des Terminalfadens gekennzeichnet.

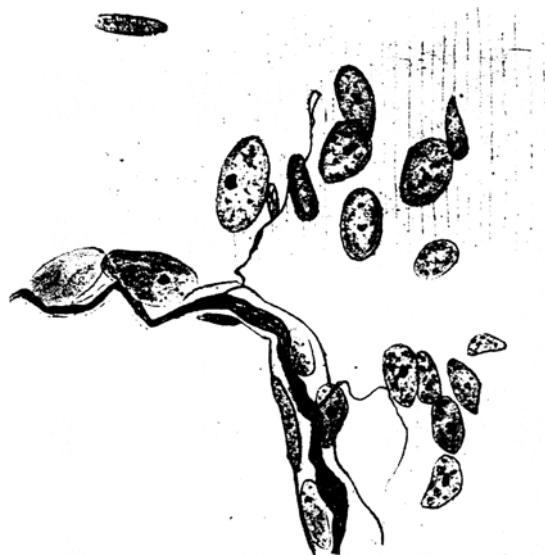


Abb. 5. Kranke M-in, 11 Jahre. Erbsche Myopathie M. biceps fem. Zwei motorische Endplättchen vom embryonalen Typhus, gebildet von feinen kollateralen Ästchen. Ob. 1:12, Immers., Ok. 7, Zeiß, Zeichnung.

In den motorischen Endplättchen, die den feinen atrophierenden Muskelfasern angehören, kommt es nicht selten zur vollen Reduktion des neurofibrillären Apparates, von dem nur ein kurzer feiner von der Terminalfaser ausgehender Faden zurückbleibt. In anderen Fällen geschieht gleichzeitig mit der Verkürzung und Verminderung der Zahl von Terminalverästelungen eine starke Verdickung der letzteren. Das neurofibrilläre Gerüst solcher Endplättchen wird sehr grob.

Die Atrophie des neurofibrillären Apparates der Endplättchen geht manchmal mit recht großer Zunahme deren Grundkernzahl einher (noyaux fondamentaux *Ranvier* [Abb. 7]). Die Kernzahl erreicht



Abb. 6. Kranke M-in, 11 Jahre. *Erb'sche Myopathie*. Zwei motorische Endplättchen. Eine von ihnen ist gebildet von feinen kollateralen Ästen. Ob. 1:12, Immers., Ok. 7, Zeiß, Zeichnung.



Abb. 7. Kranke G-kow, 9 Jahre. *Erb'sche Myopathie*. Ein großes Endplättchen mit zahlreichen Kernen und etwas atrophiertem neurofibrillären Apparat. Die Sohle des Endplättchens scheint vakuolisiert zu sein. Ob. 1:12, Immers., Ok. 7, Zeiß, Zeichnung.

manchmal 25, was die obere Grenze des Normalen bedeutend übertrifft. Die Muskelfasern, an denen die großen Plättchen liegen, weisen dabei nicht selten eine völlig normale Struktur auf. In einigen Fällen erscheint die Kernwucherung als einziges Zeichen, das von dem Auftreten gewisser Verschiebungen in der Struktur der Nervenendigung zeugt. In allen anderen Beziehungen können letztere keine wesentlichen Veränderungen aufweisen.

Eine große Aufmerksamkeit verdienen die sog.

Reizerscheinungen des neurofibrillären Apparates der motorischen Endplättchen, die in einzelnen Myopathiefällen von uns nachgewiesen wurden (Nr. 3). Sie sind durch Bildung von großen fibrillären Kugeln (sog. „Kugelphänomen“) auf den Terminalzweigen charakterisiert, die manchmal das ganze Gebiet des Endplättchens einnehmen (Abb. 8). In einigen großen Plättchen mit deutlich ausgebildetem neurofibrillären Apparat kann man



Abb. 8. Kranke F-ow, 13 Jahre. Erbsche Myopathie. M. deltoideus sin. Kleines Endplättchen mit großer Kugel am Ende der Terminalfaser. Ob. 1:12, Immers.. Ok. 7, Zeiß, Zeichnung.



Abb. 9. Kranke F-ow, 13 Jahre. Multiple Bildung von fibrillären Kugeln an Enden der Terminalnervenzweigen der Endplättchen („Kugelphänomene“). Ob. 1:12, Immers. Ok. 7, Zeiß, Zeichnung.

multiple Bildung von diesen „Kugeln“ sehen (Abb. 9). Es entstehen Bilder, die stark an die sog. Neurome der Nervenendigungen erinnern, welche von *B. I. Laurentjew* (1934) in den Kehlkopfmuskeln bei Lungen-tuberkulose, aber auch von einem von uns (*Falin*, 1938) im M. soleus der Katzen bei wiederholtem Durchschneiden der Achillessehne beschrieben wurden.

Zum Schluß dieses Abschnittes muß man sagen, daß die Neuro-muskelpindeln in allen Fällen, wo es uns gelang, eine gute Imprä-

nation zu erreichen, sich als völlig normal erwiesen. In dieser Hinsicht stimmen unsere Ergebnisse mit den Literaturangaben, die auf die Abwesenheit jeglicher Veränderungen in Muskelspindeln bei progressiver Muskeldystrophie hinweisen, völlig überein (Literatur s. bei Meyenburg, 1929).

Wir gehen jetzt zur Beschreibung eines Falles von progressiver Muskeldystrophie vom Typus *Landouzy-Dejerine* über.

Kranke M-kaja, 17 Jahre alt, trat in die Klinik ein mit Klagen über allgemeine Schwäche, Beschwerden beim Sprechen und Herabhängen des rechten Augenlids. Erkrankte vor 1 Jahre. Als Kind entwickelte sie sich normal. Menses mit 16 Jahren. In der Familie keine analogen Erkrankungen nachweisbar. Auffallend ist eine scharfe Atrophie der Gesichts-, Hals- und Schulter-

gürtelmuskeln. Geringe Atrophie der Beckenmuskeln. Im liegenden Zustand kann der Kopf nicht gehoben werden. Den rechten Arm hebt sie nur mit Mühe bis zur Schulterhöhe und lässt ihn sofort wieder sinken. Den linken Arm streckt sie etwas höher. Muskelkraft der Hals-, Schultergürtel- und Oberarmmuskeln scheint viel mehr herabgesetzt zu sein, als dies nach dem vorliegenden Atrophiegrad zu erwarten ist. Unvollständige Ptose des rechten Augenlids. Bedeutende Atrophie des *M. orbicularis oculi*. Schlaffheit und Atrophie der Mimik- und

Kaumuskulatur. Kein Zusammenziehen der Augenbrauen und der Stirn. Mimik arm, Gesicht ausdruckslos. Lächeln nur mit Lippen (*Facies myopathica*). Harte Nahrungsstücke kann sie nicht verkauen und verschlucken. Weiche Nahrung kaut sie anfangs gut, allmählich aber wird die Kraft des *M. masseter* erschöpft.



Abb. 10. Kranke M-kaja, 17 Jahre. Myopathie von *Landouzy-Dejerine*. M. deltoides. Kleines Endplättchen mit feinem, atrophiertem neurofibrillärem Gerüst und argentophilem Teloplasma. Ob. 1:12, Inmers., Ok. 7, Zeid. Zeichnung.



Abb. 11. Kranke M-kaja, 17 Jahre. Myopathie von *Landouzy-Dejerine*. M. deltoides. Motorisches Endplättchen mit stark atrophiertem neurofibrillärem Apparat und argentophilem Teloplasma. Querstreifung der Muskelfaser in der Auflagerungsstelle des Endplättchens scharf ausgesprochen. Ob. 1:12, Inmers., Ok. 7. Zeid. Zeichnung.

Kaumuskulatur. Kein Zusammenziehen der Augenbrauen und der Stirn. Mimik arm, Gesicht ausdruckslos. Lächeln nur mit Lippen (*Facies myopathica*). Harte Nahrungsstücke kann sie nicht verkauen und verschlucken. Weiche Nahrung kaut sie anfangs gut, allmählich aber wird die Kraft des *M. masseter* erschöpft.

Nach kleiner Pause wird das Kauen für kurze Zeit wieder aufgenommen. Nasalstimme. Beim Sprechen wird sie bald müde.

Am 29.12.34 wurde die Biopsie des M. deltoideus sin. ausgeführt. Mikroskopisch zeigte der Muskel keine sichtbare Atrophie. Die Muskelfasern hatten normale Struktur, recht gleichmäßige Größe. Keine Fett- und Bindegewebswucherung.

Was die motorischen Nervenendigungen anbetrifft, so wiesen die meisten von ihnen keine Veränderungen auf. Die Verzweigungen der Terminalnervenfasern schließen gewöhnlich mit Ringen oder sehr feinen Fibrillärnetzen ab. Kernzahl beträgt 6—7, aber es kommen einzelne Plättchen mit 17—20 Kernen und mächtigem Neurofibrillarapparat vor.

Doch konnte man neben normalen Plättchen in dem Muskel dieser Kranken, ebenso wie bei der Erbschen Myopathie, auch zahlreiche Nervenendigungen mit dünnem, feinem, stark atrophiertem Neurofibrillargerüst beobachten (Abb. 10 u. 11). Große Aufmerksamkeit lenkt der Kontrast zwischen den kleinen Ausmaßen dieser atrophierten Plättchen und der großen Dicke der markhaltigen Terminalnervenfaser, von der sie gebildet werden, auf sich. Die Protoplasmashohlen der meisten Plättchen dieses Muskels zeigen eine starke und elektive Argentophilie, infolgedessen stechen sie deutlich von dem blassen Fond der Muskelfaser ab.

Bemerkenswerterweise zeigen auch die Myofibrillenscheiben an der Anlagerungsstelle der Nervenendigung solch eine erhöhte Silberaffinität, weshalb die Querstreifung der Faser an diesen Stellen besonders deutlich sichtbar wird (Abb. 11).

Neben der Atrophie des Neurofibrillärapparates erscheint diese Eigenschaft des Teloplasmas wohl als eine von den typischsten Zügen vieler Plättchen dieses Muskels. Es ist aber doch schwer zu sagen, ob die Sohlenargentophilie vom veränderten Chemismus im Gebiete der Nervenendigungen abhängt oder vom eigentümlichen Verlauf des Imprägnierungsprozesses selbst bestimmt wird. Jedenfalls kann man diese Erscheinung, wenn auch in geschwächter Form, manchmal bei



Abb. 12. Kranke K-wa, 7 Jahre. Myotonia congenita Oppenheim. Erklärungen im Text.



Abb. 13. Kranke K-wa, 7 Jahre. Myatonia cong. *Oppenheim*. M. deltoid. sin. Querschnitt. Ob. 1:7. Immers., Ok. 7. Zeiß, Zeichnung.



Abb. 14. Kranke K-wa, 7 Jahre. Myatonia cong. *Oppenheim*. Motorische Endplättchen mit stark atrophiertem neurofibrillären Apparat. Ob. 1:12. Immers., Ok. 7. Zeiß, Zeichnung.

bestimmt normalen Plättchen beobachten. So sehen wir, daß der Zustand der motorischen Nervenendigungen bei der Myopathie *Landouzy-Dejerine* sich wenig von dem bei der Dystrophie von *Erb* unterscheidet.

Wir haben noch einige Worte von den Veränderungen der Nervenelemente des Muskels zu sagen, die von uns in einem Falle Myatonia congenita *Oppenheim* nachgewiesen wurden. Die Literaturangaben hinsichtlich des Zustandes der motorischen Nervenendigungen bei Myatonia sind arm. Außer einem kurzen Hinweis von *Silberberg* darauf, daß sie in seinem Myatoniefall sich als völlig normal erwiesen, verfügen wir über kein Material in bezug auf diese Frage.



Abb. 15. Myatonia cong. *Oppenheim*. Zwei motorische Endplättchen, gebildet von ein und demselben Axone. Starke Reduktion der Terminalverzweigungen. Im unteren Endplättchen sind sie fast völlig atrophiert. Ob. 1:12. Immers., Ok. 7. Zeiß. Zeichnung.

Es handelt sich in unserem Fall um eine Kranke K.-w., 7 Jahre alt (Nr. 11, s. Tabelle 1), welche mit 2 Jahren die Fähigkeit zum Gehen verloren hat. Bei der Untersuchung wurde eine schwache ausgesprochen gleichmäßige Atrophie aller Körpermuskeln festgestellt, ohne irgendwelches Vorherrschen der Atrophien in den distalen oder proximalen Abschnitten der Extremitäten. Mechanische Erregbarkeit der Muskeln war stark herabgesetzt. Die Arme konnte sie nur bis zur vertikalen Lage ausstrecken. Partielle Beugekontraktur in den Kniegelenken. Starke Atonie der oberen und unteren Gliedmaßen. Scharfe *Erschlaffung* in Oberschenkelgelenken (ohne Anstrengung legte sie die Beine hinter den Kopf, indem sie den Oberschenkel auf 90° nach außen kehrt) (Abb. 12). Einige Gelenke (Ellenbogen- gelenk) kann man in entgegengesetzte Richtung auf 10--15° beugen.

Am 17.11.35 Biopsie M. deltoideus dextr. durchgeführt. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Muskelstückchens wird eine Wucherung

des intramuskulären Bindegewebes verzeichnet. Muskelfasern scheinen etwas atrophiert zu sein. Einige von ihnen auch etwas vergrößert. Auf dem Querschnitt haben sie eine ovale oder polygonale Form (Abb. 13). Kernzahl in einigen Muskelfasern vergrößert.

Motorische Nervenendigungen sind als Regel nicht groß und enthalten 4—8 Kerne. Der Neurofibrillarapparat weist in vielen Fällen keine Veränderungen auf. Aber hier kann man ebenso wie bei der Myopathie Nervenendigungen mit deutlichen Zeichen von Atrophie und Reduktion der terminalen Nervenverzweigungen sehen (Abb. 14 u. 15).

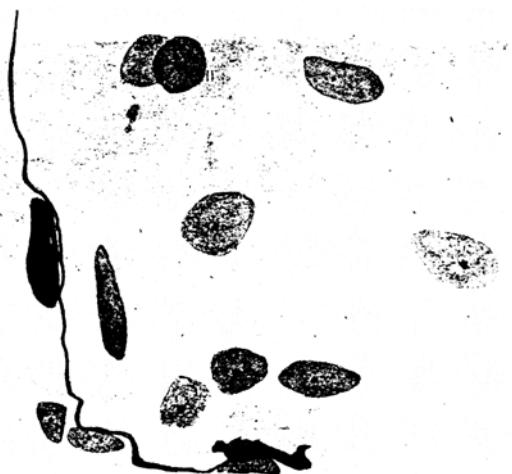


Abb. 16. Myotonia cong. Oppenheim. Motorische Endplättchen mit stark reduziertem und verdicktem neurofibrillären Gerüst. Ob. 1:12, Immers., Ok. 7, Zeiß. Zeichnung.

Auffallend ist die Feinheit der Axonen, die mit diesen atrophierenden Endplättchen verbunden sind. Zu gleicher Zeit kann die Markscheide, die diese Axonen bekleidet, bedeutende Dicke erreichen.

In einigen Nervenendigungen kommt es zum vollen Schwund der terminalen Verästelungen (Abb. 16). Manchmal geht die Reduktion der Terminalverästelungen in dem Endplättchen mit deren scharfer Verdickung einher. So sind die Veränderungen, die wir in den motorischen Nervenendigungen bei Myotonia beobachten konnten. Man kann denken, daß in den Fällen mit stärkerer Muskelatrophie, als sie bei unseren Kranken der Fall war, diese Veränderungen der Nervenendigungen noch bedeutender sein werden. Doch dadurch wird ihr Charakter kaum verändert.

Zusammenfassung.

Das von uns mit Hilfe der speziellen neurohistologischen Methodik (*Bielschowsky-Gros*) durchgeführte Studium der motorischen Nervenendigungen in den Muskeln der Myopathiker zeigte ein recht buntes Bild von deren Veränderungen.

Neben völlig normalen Nervenendigungen wurden fast in jedem Myopathiefall, aber auch bei der Myatonie, viele Endplättchen mit deutlichen Atrophiezeichen des Neurofibrillarapparates beobachtet. Als recht häufige Erscheinung bei der Myopathie wurde eine Wucherung der Grundkerne der Plättchen festgestellt. In einigen Fällen betrug die Kernzahl 25.

Es ist lehrreich, diese Erscheinung mit den analogen Veränderungen in dem Kernapparate der Endplättchen zusammenzustellen, die wir immer bei Tieren mit experimenteller Muskelatrophie beobachtet haben, hervorgerufen durch Durchschneiden der betreffenden Sehne (*Falin*, 1935—1938). Obwohl die Ursache der Muskelatrophien und das Bild der Veränderungen der Muskelfasern in diesen beiden Fällen ganz verschieden und unvergleichbar sind, finden wir in den motorischen Nervenendigungen im wesentlichen die gleichen Veränderungen.

Ein großes Interesse bieten auch Reizerscheinungen des neurofibrillären Apparates der Endplättchen in Form von sog. Kugelbildungen, die wir in einzelnen Myopathiefällen beobachtet haben. Wie die Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben (*Lawrentjew* und *Filatowa*, *Falin*) kann die Bildung der Neurone der Nervenendigungen Folge und zu gleicher Zeit sensibler Indicator der Beschädigung sowohl des Neurons selbst als auch des mit ihm verbundenen Arbeitsorgans, d. h. des quergestreiften Muskels sein.

Wir haben allen Grund zu denken, daß diese Erscheinung ebenso wie die Atrophie der Neurofibrillen und die Wucherung der Endplättchenkerne bei der Myopathie Folge des primären Befallenseins des Muskelgewebes sind. Davon zeugen offenbar Veränderungen in dem Chondriom der motorischen Endigungen bei der Myopathie, die seinerzeit von *Noël* und seinen Mitarbeitern beschrieben wurden. Dafür spricht auch der Umstand, daß wir in keinem Myopathiefall Degenerationserscheinungen der Nervenfasern und deren Endigungen feststellen konnten. Somit scheinen uns die Angaben von *Kuimow*, der in 2 Myopathiefällen Degeneration der Nervenfasern und Endigungen gesehen hat, wenig überzeugend.

Mit anderen Worten, sind wir geneigt, auf Grund unserer Beobachtungen an recht zahlreichem Biopsiematerial, zu denken, daß die von uns beschriebenen Veränderungen der motorischen Nervenendigungen bei Myopathie und Myatonie einen reaktiven Charakter tragen und als Folge der dystrophischen Prozesse in dem Muskel selbst entstehen. Man muß aber berücksichtigen, daß pathologisch veränderte Synapsen als Voraussetzung zur weiteren Entwicklung der dystrophischen Prozesse in dem innervierten Gewebe erscheinen (*Lawrentjew*).

Viele im Atrophiezustande begriffene und sogar zugrunde gehende motorische Endigungen, die von uns in den Muskeln der Myopathiker nachgewiesen werden, müssen zweifellos einen Einfluß auf den Verlauf

der Krankheit ausüben. Die sog. partielle Entartungsreaktion, die von einigen Untersuchern in einer Reihe von Myopathiefällen (Prisman, 1930) verzeichnet wurde, könnte von unserem Standpunkt aus ihre Erklärung in den oben beschriebenen Strukturveränderungen der Nervenendigungen finden. Diese Meinung stimmt mit den Angaben von Rössle (1926) überein, nach dem das Erscheinen der Entartungsreaktion mit dem Auftreten der „atrophierenden Entartung der Muskelplatte“ verbunden ist.

Ergebnisse.

1. Eine große Menge von motorischen Nervenendigungen weist bei der Myopathie und Myotonie eine völlig normale Struktur auf.
2. Daneben kann man fast in jedem Myopathiefall viele motorische Endplättchen mit Erscheinungen von Atrophie an den Terminalverzweigungen, Wucherungen von Grundkernen, manchmal auch mit Reizzeichen des neurofibrillären Apparats (Neurome der Nervenendigungen) finden.
3. In keinem Myopathiefall wurden Degenerationsprozesse der Nervenfasern und Nervenendigungen beobachtet.
4. Die Nervenmuskelspindeln zeigen bei der Myopathie keine Veränderungen.
5. Die von uns nachgewiesenen Veränderungen der motorischen Nervenendigungen bei Myopathie und Myotonie tragen offenbar einen reaktiven Charakter.

Literatur.

- Boeke, I.: Anat. Anz. 35, Nr 8—10 (1909); 44 (1913). — Chor, H. and R. Dokart: Arch. of Path. 27, Nr 3 (1939). — Davidenkov, S.: Erbkrankheiten des Nervensystems, 2. Aufl. 1932 (russ.). — Korsakow's: Z. Neuropath. u. Psych. 1930, Nr 1 bis 2 (russ.). — Falin, L.: Bull. Histol. appl. 12, No 6 (1935). — Bull. Wiem (Allunion. Inst. exper. Med.) 1935, Nr 3 (russ.). — Arch. biol. Wiss. 49, Liefg. 2 u. 3 (1938) (russ.). — Huc, C.: La zone de jonction myoneurale dans quelques cas pathologiques. Thèse, G. Patissier 1932. — Ken-Kure: Klin. Wschr. 1927 I, 691. — Kuimow, D.: Sowjetische Neuropathologie. Psychiatrie und Psychohygiene, Bd. 1, Liefg. 1 bis 2, 1932 (russ.). — Laurentjev, B. et A. Filatova: Trav. Labor. recherche, biol. Univ. Madrid. 29 (1934). — Meyenburg, H. v.: Die quergestreifte Muskulatur. Henke-Lubarsch's Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 9, Teil 1. Berlin 1929. — Noël, R. et B. Pommé: Revue neur. 1, 589—611 (1932). — Pomone, B., R. Delaye et R. Noël: C. r. Soc. Biol. Paris 108, 82 (1931). — Prisman, I.: Korsakow's Z. Neuropath. u. Psych. 1930, Nr 1—2 (russ.). — Rössle, R.: Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie. Bethes Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14, 1. Hälfte. 1926. — Rogers, W., A. Pappenheimer and Goetsch: J. of exper. Med. 54, 167 (1931). Zit. nach Chor and Dokart. — Silberberg, M.: Virchows Arch. 242, H. 1/2 (1923). — Slank: Z. Neur. 1921. Zit. nach G. Wohlfahrt. — Schtscherbuk, A.: Wratsch. Djelo (russ.) 1925, Nr 3 u. 8. — Wohlfahrt, G.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 37, 621—642 (1935). — Wohlfahrt, S. u. G. Wohlfahrt: Acta med. scand. (Stockh.) 63, Suppl. (1935). — Zawarsin, A.: Lehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie, 1938 (russ.).