

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern
(Direktor: Prof. B. WALTHARD).

Die pathologische Anatomie der Triorthokresylphosphatvergiftung*.

Von
Prof. Dr. B. WALTHARD.

Mit 23 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Juli 1948.)

Die Schäden der quergestreiften Muskulatur haben im allgemeinen eine recht geringe Beachtung gefunden, ihre Bearbeitung durch den pathologischen Anatomen ist, verglichen mit krankhaften Veränderungen in anderen Organen von vielfach geringerer Bedeutung ziemlich vernachlässigt worden. Wir besitzen in diesem Wissenszweig aus neuerer Zeit eine monographische Bearbeitung, diejenige von v. MEYEN-BURG im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE und LUBARSCH. Gerade aus dieser Monographie geht recht deutlich hervor, wie viele Fragen in der Muskelpathologie noch einer Lösung harren. Ferner erklärt sich beim Studium der Muskelpathologie auch der Grund, warum die histologische Untersuchung der Skeletmuskulatur nicht häufiger und eingehender in Angriff genommen wird. Schwierigkeiten in der Deutung der Befunde bietet die quergestreifte Skeletmuskulatur schon deswegen, weil bei der Fixation der contractilen Substanz Veränderungen zustande kommen können, die von vitalen Prozessen scharf zu trennen sind. Ferner besitzt der Muskel wie andere Gewebsarten nur eine begrenzte Reihe von Reaktionsmöglichkeiten, die in wechselnder Reihenfolge und verschiedener Stärke bei den unterschiedlichsten Noxen in Erscheinung treten, so daß bei recht verschiedenen Krankheitsursachen recht ähnliche pathologisch-histologische Bilder entstehen können, was weiterhin Unterscheidungsmöglichkeiten erschwert. Die feinere Histologie der quergestreiften Muskulatur, namentlich die Beziehungen zum peripheren Nervensystem, erfordern die Anwendung schwieriger und zeitraubender Färbemethoden, deren Bilder nicht leicht zu deuten und nur an Hand großer, selbstgewonnener Erfahrungen verwertet werden können. Schließlich sind die Systemerkrankungen der quergestreiften Skeletmuskulatur, bei welchen gerade die Spezialfärbungen zur Anwendung gelangen, sehr selten, wodurch die Möglichkeit sich mit diesen Untersuchungsmethoden vertraut zu machen noch verringert wird.

* Die Arbeit wurde noch unter der Leitung von Prof. C. WEGELIN fertiggestellt und ist dem verehrten Lehrer zum 70. Geburtstag gewidmet.

In letzter Zeit ist nun, bedingt durch die Kriegsereignisse, der pathologischen Anatomie der quergestreiften Muskulatur wieder vermehrtes Interesse entgegengebracht worden. Ist im letzten Weltkrieg die pathologische Anatomie der Geschoßverletzungen, namentlich des Gasbrandes, eingehend untersucht worden, so haben sich im Verlaufe dieses Krieges durch Unfälle mit Giftstoffen, die im Kriegs geschehen Verwendung finden, ganz andere, neue Probleme ergeben.

Es hat sich auch hier gezeigt, daß pathologische Prozesse, die in Kriegszeiten als Folge technischer Unfälle untersucht werden können, in Friedenszeiten schon hinlänglich bekannt waren. Dies gilt insbesondere für die *Triorthokresylphosphatvergiftung* (Tokp-Vergiftung). Eine genauere anatomische Untersuchung, namentlich der quergestreiften Muskulatur indessen unterblieb bei diesen als Apolvergiftung schon längst bekannten Krankheitsfällen. (Ginger-Paralysis.) Nur hinsichtlich der Veränderungen des zentralen und peripheren Nervensystems wurde das Krankheitsbild genauer erforscht. Die Prozesse an der quergestreiften Muskulatur wurden beiläufig erwähnt, aber als nebensächlich gewertet.

Wenn wir das Resultat unserer Untersuchungen, die an Hand von Probeexcisionen aus quergestreifter Skeletmuskulatur ausgeführt wurden, auf den Kenntnissen der pathologischen Anatomie der quergestreiften Muskulatur und den Mitteilungen über Tokp-Vergiftung basieren, so ist es angezeigt, in einem kurzen Überblick die in der Literatur niedergelegten Befunde mitzuteilen.

Über die Tokp-Vergiftung besteht eine recht ausführliche Literatur zumal Massenvergiftungen in den 30er Jahren in Amerika und in Europa an verschiedenen Stellen vorkamen. Die Autoren befaßten sich namentlich mit der Klinik, der Toxikologie und dem Tierexperiment, während die pathologische Anatomie im allgemeinen am wenigsten Berücksichtigung fand. Die ausführlichsten morphologischen Untersuchungen stammen von SMITH und LILLIE.

1930 und 1931 erkrankten in Amerika an 10 000 Personen nach Genuß von Jamaica-Ginger, der 2% Tokp. enthielt. Die unter dem Namen von „Ginger-Paralysis“ bekannte Krankheit wurde von BENNET, HARRIS, SMITH und ELVOVE, von SMITH, ELVOVE und FRAZIER, GARDNER, BURLEY, sowie von SMITH und LILLIE beschrieben.

Ein bis zwei Tage nach Schnapsgenuß traten gastro-intestinale Symptome: Nausea, Erbrechen und Durchfälle auf, die im Verlauf weniger Tage wieder verschwanden. Nach einer Latenzzeit von 6—14 Tagen traten alsdann, zuerst in den Beinen, in schweren Fällen auch in den Armen, Paresen und späterhin Lähmungen auf, die von einer Atrophie der Muskeln gefolgt waren. Die Reflexe waren zunächst gesteigert, verschwanden alsdann. Schmerzen und Sensibilitätsstörungen fehlten

vollkommen, so daß es sich anscheinend ausschließlich um eine Erkrankung des motorischen Abschnittes des peripheren Nervensystems handelte. Die Erholung erfolgte außerordentlich langsam, die mittlere Arbeitsunfähigkeit betrug 2 Jahre (BURLEY).

Analoge Vergiftungsfälle ereigneten sich 1931 in Holland mit Apiolkapseln, die als Abortivmittel eingenommen wurden. Die Kapseln enthielten bis zu 40 % Trikresylphosphatester (TER-BRAAK und CARILLO, VAN ITALLIE, HARMSMA und VAN ESVELD).

Besonders eingehende toxikologische und tierexperimentelle Untersuchungen liegen von VAN ITALLIE und Mitarbeitern, sowie namentlich von GROSS und GROSSE vor.

VAN ITALLIE und seine Mitarbeiter vergifteten Katzen, Hunde, Kaninchen, Hühner und Affen mit Tokp und konnten bei allen diesen Tieren, bei etwas unterschiedlichem Verlauf der Krankheit, je nach Tierart, Lähmungen erzeugen. Besonders empfindlich für Tokp sind Kaninchen, die meist innerhalb weniger Tage nach vorheriger Übererregbarkeit der Muskulatur, an fortschreitender Muskellähmung, zuletzt an Atemlähmung, zugrunde gehen.

GROSS und GROSSE haben in ausgedehnten Experimenten den Krankheitsverlauf an Tieren studiert.

Das Trikresylphosphat kommt als technisches Produkt in einer Mischung seiner drei Isomeren: 25% ortho-, 45% meta- und 30% para-Anteil vor. Es stellt eine ölige, schwach süßliche, klare, farblose Substanz dar, die sehr wenig flüchtig ist, und bei 5 mm Hg-Druck erst bei 280—290° C siedet. Deshalb die gute Verwendbarkeit als Maschinengewehrkühlöl.

Toxisch von den drei Isomeren ist ausschließlich das Triorthokresylphosphat, die beiden anderen Isomeren sind ungiftig.

Reines Orthotrikresylphosphat ist eine Flüssigkeit $\frac{D\ 24,5^0}{4^0} = 1,1903$ in Wasser unlöslich, gut in Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln, sowie auch in Fett löslich.

Meta- und Paratrikresylphosphat verhalten sich bei subcutaner, intraperitonealer, intravenöser und percutaner Verabreichung bis zu 1 g/kg als ungiftig. Die Resorption erfolgt beispielsweise vom Darm aus sehr langsam, die Substanz wird praktisch zu 100% durch den Darm unverändert ausgeschieden.

Ganz anders verhält sich die Orthoverbindung: die Resorption vom Darm und auch von anderen Körperstellen aus erfolgt rasch, durch den Darm wird kaum etwas ausgeschieden, sondern durch die Nieren, welche den Stoff unverändert ausscheiden. Die Ausscheidung erfolgt aber stets nur partiell, so daß angenommen werden muß, daß das Tokp im Körper zurückbehalten wird, und zwar zu etwa 50% und mehr.

Von ganz besonderem Interesse ist der Organgehalt an Tokp. **GROSS** und **GROSSE** untersuchten diesen 2—3 Tage nach subcutaner Injektion von 0,58 g beim Kaninchen: Gehirn, Rückenmark, Muskeln, peripherie Nerven, Haut und Knochen, sowie Blut und Darminhalt waren frei von Tokp. Einzig das Mesenterium mit dem entleerten Magen-Darmtractus enthielt 240 mg, der Urin 76 mg Tokp.

In das Blut injiziert verschwindet Tokp sehr rasch aus diesem. Tierversuche wurden in ausgedehntem Maße angestellt.

Kaninchen. 0,1 g/kg per os oder subcutan verabreicht, wirken meist tödlich in 3—5 Tagen. Percutane Verabreichung führt zu Lähmung der hinteren Extremitäten. Auch nach intravenöser und intraperitonealer Injektion tritt nach kurzer Zeit der Tod ein.

Hunde. Per os und subcutan verabreicht treten im Anschluß an akute intestinale Erscheinungen, nach einer Latenzzeit, Lähmungen der hinteren und vorderen Extremitäten ein. Die Reflexe sind zuerst verstärkt, dann eher abgeschwächt. Die Sensibilität ist intakt.

Pathologisch-anatomische Veränderungen bestanden in Nekrosen im Pankreas, Hyperämie und Blutungen in zahlreichen Organen, sowie Verfettung der Leber. Im zentralen sowie im peripheren Nervensystem konnten im Gegensatz zu **SMITH** und **LILLIE** bei Hunden trotz bestehender Lähmungen selbst 50 Tage nach der Vergiftung keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Die quergestreifte Skelettmuskulatur wurde nur in ganz vereinzelten Fällen untersucht und ergab lediglich das Bestehen einer Hyperämie.

SMITH und **LILLIE** berichten über histologische Untersuchungen namentlich des Nervensystems im Zusammenhange mit der Ginger-vergiftung in Amerika.

Sie führen zunächst einige *Sektionsergebnisse* an, die anlässlich von Autopsien von interkurrent Verstorbenen, die an „Ginger-Paralysis“ litten, gewonnen wurden.

Es handelt sich um Patienten, die bis etwa $\frac{1}{2}$ Jahr zumeist kürzere Zeit an den Folgen der Tokp-Vergiftung litten. So fand **JETER** bei einem Falle: Hirnödem und Nephritis, Fibrosis und Ödem der Meningen, perineurales Ödem der Cauda equina, Verdickung und Fibrosis des Perineurium der peripheren Nerven und Endarteritis der Gefäße des zentralen Nervensystems als krankhafte Hauptveränderung.

BOWDEN, **TURLEY** und **SHOEMAKER** fanden bei einem Patienten, der an Urämie gestorben war, degenerative Veränderungen in einigen motorischen Vorderhornganglienzellen des lumbalen, oberen Thorakal- und unteren Cervicalmarkes. Ähnliche Veränderungen fanden sie in der Medulla oblongata, sowie in den Kernen am Boden des 3. Ventrikels. Mit der Marchifärbung des N. ischiadicus konnten sowohl

in Längs- wie in Querschnitten zahlreiche geschädigte Nervenfasern nachgewiesen werden.

GOODALE und HUMPHREYS beobachteten 3 Fälle. In 1 Falle bestand eine akute Perineuritis der Cauda equina, wie im Falle JETER. Als charakteristische Veränderungen wurden diejenigen der peripheren Nerven und der Vorderhornganglienzellen im Rückenmark angegeben. In den peripheren Nerven fanden sie ausgesprochene Degeneration der Markscheiden mit gelegentlich fusiformer Verdickung der Achsenzylinder. An den Vorderhornganglienzellen beobachteten sie fehlenden Nucleolus im Kern, exzentrische Lagerung des Kerns, sowie eine feintropfige Verfettung des Cytoplasmas.

Viel wichtiger als diese zum Teil wenig überzeugenden Befunde, von denen lediglich diejenigen des Nervensystems, im Sinne der Schädigung der motorischen Vorderhornganglienzellen, sowie der peripheren Nerven möglicherweise Beziehungen zu der Tokp-Vergiftung haben, sind die Untersuchungen von SMITH und LILLIE selbst.

In 6 Fällen von Tokp-Vergiftung, bei denen nach einem Spitalaufenthalt von mehreren Wochen interkurrent der Tod eintrat, konnte die Autopsie ausgeführt werden. Die krankhaften Veränderungen, die am Nervensystem festgestellt wurden, sind folgende:

Einmal fanden sich gewisse pathologische Prozesse an den motorischen Vorderhornganglienzellen wie Tigrolyse, exzentrische Verlagerung des Kerns, Verfettung und Desintegration des Cytoplasmas. An der weißen Substanz des Rückenmarkes bestand fettige Degeneration. In den Nervenwurzeln war teils Fragmentation, teils fettige Degeneration der Markscheiden zu erkennen. Die gleichen Veränderungen fanden sich in den peripheren Nerven, die nur in 2 Fällen untersucht wurden.

Ähnliche Ergebnisse konnten in ausgedehnten Tierversuchen erhoben werden:

Hunde. Subcutane Injektion von Tokp: Tigrolyse, periphere Lagerung des Kerns, sowie fettige Degeneration der motorischen Vorderhornganglienzellen. Die Ausdehnung des Prozesses ist sehr variabel. Läsionen in den peripheren Nerven sind konstant und bestehen in einem Zerfall der Markscheiden. Die Höchstdauer der Latenzzeit zwischen Vergiftung und Einsetzen der Lähmungen betrug 30 Tage, die Höchstdauer der Lähmungsphase 33 Tage.

Es ist nun von besonderem Interesse, festzustellen, daß mit zunehmender Dauer der Lähmungsphase die krankhaften Veränderungen in Rückenmark und peripheren Nerven an Intensität abnehmen.

Affen. Die pathologischen Veränderungen in Rückenmark und peripheren Nerven sind dieselben wie beim Hunde. Die Veränderungen sind in ihrer Intensität außerordentlich wechselnd. Die maximale

Latenzzeit betrug 20 Tage, die Höchstdauer der Lähmungsphase 40 Tage. Quergestreifte Skelettmuskulatur, die 4mal untersucht wurde, zeigte Fragmentation, Verschwinden der Querstreifung, hyaline Degeneration.

Hühner. Die Hauptveränderungen finden sich im peripheren Nervensystem, im Sinne eines Zerfalles der Markscheiden. Die Ganglienzellen der motorischen Vorderhörner sind nur sehr selten und leicht erkrankt. Die maximale Latenzzeit betrug 10 Tage, die Höchstdauer der Lähmungsphase 43 Tage. Bei dem am längsten gelähmten (43 Tage) Huhn ließen sich im zentralen und peripheren Nervensystem überhaupt keine pathologischen Veränderungen nachweisen. Quergestreifte Skelettmuskulatur wurde nicht untersucht.

Kalb. Drei Kälber wurden ebenfalls mit Tokp vergiftet und erkrankten mit einer Lähmung der hinteren Extremitäten. Der histologische Befund lautete 2mal periphere parenchymatöse Neuritis und einmal parenchymatöse, zentrale und periphere Neuritis.

Katzen. Bei diesen Tieren treten namentlich Veränderungen im zentralen Nervensystem auf.

In eigenen Versuchen bei *Meerschweinchen*, die niemals Lähmungen zeigten, standen gastro-intestinale Symptome im Vordergrunde. Trat in diesem Stadium der Tod ein, so ließen sich lediglich eine Hyperämie der Organe, sowie Blutungen in Darm und Harnblase feststellen.

LÜTHY konnte an einem nach Tokp-Vergiftung gelähmten, alten Hunde lediglich ganz uncharakteristische Prozesse am peripheren und zentralen Nervensystem feststellen, Veränderungen, die mit den ausgedehnten Lähmungen in keinem Einklang standen, bzw. diese nicht erklären konnten. Die Muskulatur wurde leider nicht untersucht, ebenso wenig diejenige von Hühnern, bei welchen **FRAUCHIGER** Lähmungen nach Tokp-Vergiftung festgestellt hatte.

In eigenen experimentellen Untersuchungen gelang es alsdann bei einem jungen Hunde nach Tokp-Vergiftung am Stimmband die charakteristischen Muskelveränderungen nachzuweisen. Ein typisches Symptom bei Hunden ist das Auftreten von Heiserkeit, das heisere Bellen. Dieses Zeichen trat bei diesem Tiere als Spätschaden auf und ließ sich einwandfrei als muskulär bedingt feststellen. Die regionalen peripheren Nerven waren intakt. Neben schmalen Muskelfasern mit den Zeichen der Regeneration war wachsartige Degeneration an normal dicken und hypertrophen Fasern zu erkennen. Die in den Muskelbündeln verlaufenden Nervenfasern waren normal. Das Interstitium war teilweise etwas verdickt und zeigte Einlagerungen von Fettgewebe.

Faßt man das *Ergebnis* der Sektionsbefunde beim Menschen sowie dasjenige der Tierexperimente zusammen, so kann festgestellt werden,

daß bei der Tokp-Vergiftung ganz unzweifelhaft eine Schädigung des zentralen sowie des peripheren Nervensystems zustande kommt. Bei den verschiedenen Tierarten ist die Lokalisation der Giftwirkung eine etwas unterschiedliche; ähnliche Reaktionsweise zeigen der Mensch, der Affe, der Hund und das Kalb. Besonders giftempfindlich ist das Kaninchen, welches die Tokp-Vergiftung nur wenige Tage überlebt; eine vorwiegende Lokalisation des Giftes im peripheren Nervensystem besteht bei den Hühnern, eine vorwiegende Lokalisation im Zentralnervensystem bei Katzen.

Alle von den Autoren bisher mitgeteilten Beobachtungen beziehen sich auf das *Frühstadium* der 2. *Phase der Tokp-Vergiftung*. Bezeichnet man als 1. *Phase* die *gastro-intestinalen Erscheinungen* und als 2. *Phase* das *Lähmungsstadium*, so beziehen sich alle bisher gemachten Beobachtungen auf die Frühphase des 2. Stadiums.

Ebenso wichtig wie diese Literaturangaben erscheint uns der Hinweis auf den Stand der pathologischen Anatomie der quergestreiften Muskulatur als Ausgangspunkt für Erklärungsmöglichkeiten der pathologischen Prozesse bei Tokp-Vergiftung, wobei uns von vornherein klar ist, daß die pathologische Anatomie der quergestreiften Skeletmuskulatur nur unter Einbeziehung der Untersuchungen am peripheren, wenn möglich auch am Zentralnervensystem richtig gewertet werden kann.

Als Grundlage unserer Ausführungen dient die Monographie von v. MEYENBURG. Wir finden dort aufgezählt die verschiedenen Formen der *degenerativen* Veränderungen der Muskelfasern: den körnigen Zerfall, die fibrilläre und diskoidale Zerklüftung, die vacuoläre Degeneration, sowie insbesondere die wachsartige Degeneration (ZENKER). Letztere ist eine ganz allgemeine, eine der Hauptreaktionsarten der Skeletmuskulatur infolge Einflußnahme der unterschiedlichsten Schädlichkeiten. Wichtig zur Beurteilung unserer Untersuchungen sind ferner die Begriffe von *Atrophie*, *Hypertrophie* und *Regeneration*, denen ausführliche Abschnitte gewidmet sind.

Bevor ich in eine ausführliche Diskussion eintrete, möchte ich unsere Befunde wiedergeben und diese alsdann mit denjenigen, die in der Literatur aufgezeichnet sind, verglichen.

Meinem Material liegen 20 Probeexcisionen zugrunde, die an 7 Soldaten ausgeführt wurden.

Wie aus der Tabelle 1 zu erkennen ist, handelt es sich um Muskelexcisionen im Spätstadium der Tokp-Vergiftung, um Excisionen im Lähmungsstadium in einem Zeitintervall von 6 Monaten bis zu 3 Jahren und 8 Monaten nach der Vergiftung.

Die Excisionsstücke wurden teils nach Formolfixation in Gefrierschnitte zerlegt, teils erst nach Paraffineinbettung geschnitten. Als

Tabelle 1. *Vergiftung mit Triorthokresylphosphat am 29. 7. 1940.*

	Name	Datum	Excision aus	Zeit nach der Vergiftung
1	Sch.	1. 4. 41	Musculus gastrocnemius	6 Monate
2	Tsch.	24. 1. 42	„ gastrocnemius medialis, Oberfläche	1 Jahr 6 „
3		24. 1. 42	„ soleus	1 „ 6 „
4	„	24. 1. 42	„ gastrocnemius tief und lateral	1 „ 6 „
5	„	24. 1. 42	„ fascia cruralis	1 „ 6 „
6	„	6. 2. 43	„ gastrocnemius lateralis links	2 Jahre 6 „
7	„	6. 2. 43	„ gastrocnemius rechts und soleus	2 „ 6 „
8	Vo.	19. 8. 42	„ soleus rechts	etwa 2 Jahre
9	„	19. 8. 42	„ gastrocnemius rechts	etwa 2 Jahre
10	„	19. 8. 42	„ soleus links	etwa 2 Jahre
11	Dae.	27. 5. 43	„ soleus rechts	2 Jahre 10 Monate
12	„	27. 5. 43	„ soleus rechts	2 „ 10 „
13	„	27. 5. 43	„ soleus links	2 „ 10 „
14	Schie.	10. 10. 43	„ soleus links	3 „ 2 „
15	Gy.	27. 1. 44	„ soleus links	3 „ 6 „
16	„	27. 1. 44	„ soleus rechts	3 „ 6 „
17	„	27. 1. 44	„ garcilis links	3 „ 6 „
18	„	27. 1. 44	„ obturatorius superficialis rechts	3 „ 6 „
19	„	27. 1. 44	„ adductor magnus sin.	3 „ 6 „
20	Neu.	25. 4. 44	„ gastrocnemius links	3 „ 8 „

Färbungen kamen zur Anwendung: Hämalaun-Eosin, Scharlach, van Gieson, Weigert-Elastin, Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER, sowie Silberimprägnationen nach BIELSCHOWSKY, GROSS und SCHULZTE.

Das Ergebnis der Untersuchungen ist folgendes:

Fall 1. Schaub. M. gastrocnemius. Histologischer Befund: Muskelfasern zum Teil von normaler Breite, mit zartem Sarkolemmeschlauch. Querstreifung deutlich. Protoplasma nicht verfettet. Ein Teil der Muskelfasern ist bedeutend dicker als normal, hypertrophisch, teils mit deutlicher, teils aber mit undeutlicher Querstreifung. Bei den Fasern mit undeutlicher Querstreifung ist stellenweise kolbenartige Aufreibung und scholliger Zerfall zu erkennen. Die schollig zerfallenen Muskelpartien lassen weder Quer- noch Längsstreifung erkennen. In den Schollen hier und da einzelne Leukocyten, am Rande einzelne Sarkolemmkerne. Ferner finden sich sehr schmale Muskelfasern mit deutlicher Querstreifung, deren Sarkolemmkerne nicht selten ziemlich stark vermehrt und normal groß sind (junge Muskelfasern). In der Umgebung der Gefäße hier und da Infiltrate von Lymphocyten und neutrophilen Leukocyten, namentlich im Bereich von schollig zerfallenen Muskelfasern. An den markhaltigen Nervenfasern lassen sich keinerlei degenerative Veränderungen erkennen. In der Umgebung der dünnen Muskelfasern mit vermehrten Sarkolemmkernen sind bei Silberimprägnation nicht selten vermehrte feinste präkollagene Fasern im Perimysium festzustellen (Abb. 1).

Fall 2. Tschopp. M. gastrocnemius medialis. Oberfläche. Histologischer Befund: Hämalaun-Eosinfärbung. 1. Verschmälerte, völlig zerbröckelte Muskelfasern, an welchen nur noch einige ganz unregelmäßig veränderte Schollen ohne Querstreifung zu erkennen sind. Die Schollen erscheinen wie angenagt, mit lacunärer Einschmelzung, an sie angelagert finden sich zahlreiche runde Zellen, Abkömmlinge des Sarkolemm und mäßig viele neutrophile Leukocyten. Einzelne Fasern sind gänzlich „ausgelaugt“ und bestehen nur aus einem Sarkolemmeschlauch (Abb. 2).

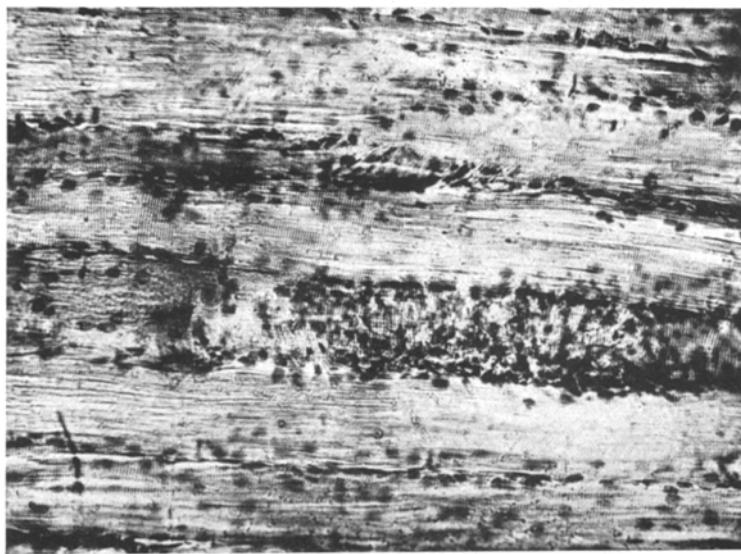
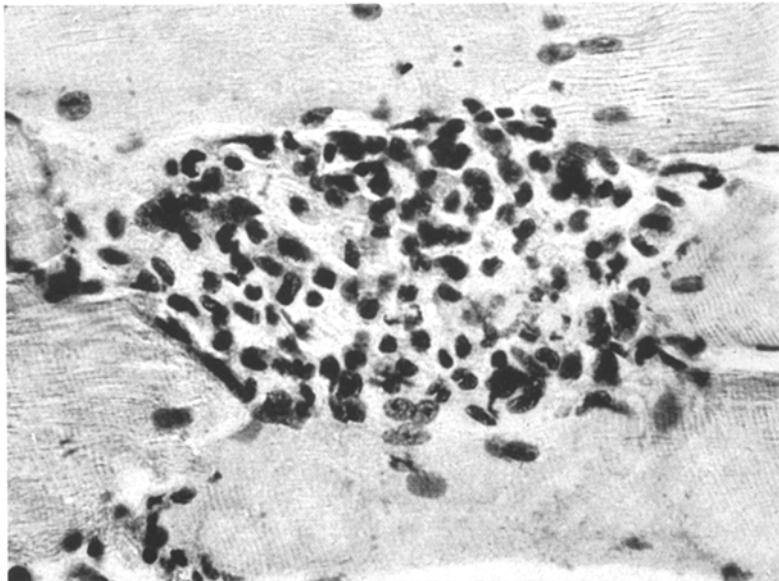


Abb. 1. Normal breite, verschmälerte und verbreiterte Muskeffasern. Querstreifung zum Teil deutlich. Scholliger Zerfall einer verbreiterten Muskeffaser mit starker Kernvermehrung im Sarkolemm, sowie in der Muskeffaser zwischen den Schollen. Schaub. Vergr. 150 \times .

Abb. 2. Zerfallsbild in quergeschichteter Muskulatur. Im Herd Kerentrümmer, pyknotische Sarkolemmkerne, einzelne Leukozyten und Schollen des zerfallenen Muskels. Am Rande des Herdes einzelne Lymphocyten und gewucherte Sarkolemmkerne, mit deutlichem Chromatingerüst. Tschopp. Vergr. 420 \times . Häm.-Bos.-Färbung.

2. Dicke Fasern zeigen großvacuolären Zerfall. Die Querstreifung ist meist aufgehoben. Zwischen den Vacuolen Sarkoplasmaabrücken mit hyalintropfiger Entartung.

3. Typische wachsartige Degeneration teils ohne, teils fast ohne Reaktion von seiten des Sarkolemm. Solche Fasern sind oft von normaler Breite und lassen Querrisse erkennen.

4. Schmale bis breite Muskelfasern mit normaler Querstreifung, normaler Färbbarkeit, sowie intaktem Sarkolemm mit normaler Zahl von Sarkolemmkernen.



Abb. 3. Schmale regenerierte Muskelfaser mit basophilem Sarkoplasma. Die neugebildeten Sarkolemmkerne sind in Reihen angeordnet. Tschopp. Vergr. 420×. Häm.-Eos.-Färbung.

5. An einem Teil der Muskelfasern lassen sich verschiedene Degenerationsarten, wachsartige Degeneration, vacuoläre Degeneration und scholliger Zerfall bis Schlauchbildung, gleichzeitig erkennen.

6. Binnenkerne im Sarkoplasma der Muskelfasern sind nur bei degenerativ veränderten Fasern mit Sicherheit zu erkennen.

7. Regeneration: Ziemlich viele schmale Muskelfasern mit stark basophilem Sarkoplasma und vermehrten Sarkolemmkernen. Querstreifung deutlich. Die Sarkolemmkerne sind in Reihen angeordnet, die vielfach eine Art Symplasma bilden. Die Sprossen liegen teils am Rande, seltener in der Muskelfaser. Mitosen sind an den Sarkolemmkernen nicht zu erkennen, sie vermehren sich durch

amitotische Teilung. Zwischen den Reihen wird Sarkoplasma abgeschieden. Solche Regenerationsherde lassen sich inmitten von Zerfallsherden feststellen. An Reste von Muskelfasern ohne Querstreifung, an Schollen angelagert, sind hier und da Sarkolemmkernhaufen zu erkennen, ferner myogene Riesenzellen, aus welchen Regenerationssprossen hervorgehen können (Abb. 3 und 4).

8. Das Interstitium ist teils zart, teils etwas verbreitert, oft ödematos und enthält etwas Fettgewebe. Im Interstitium hie und da einige Lymphocyten. Die Nerven im Interstitium, insbesondere die SCHWANNschen Scheidenzellen, sind in normaler Zahl und Größe. Die Gefäße sind zart.

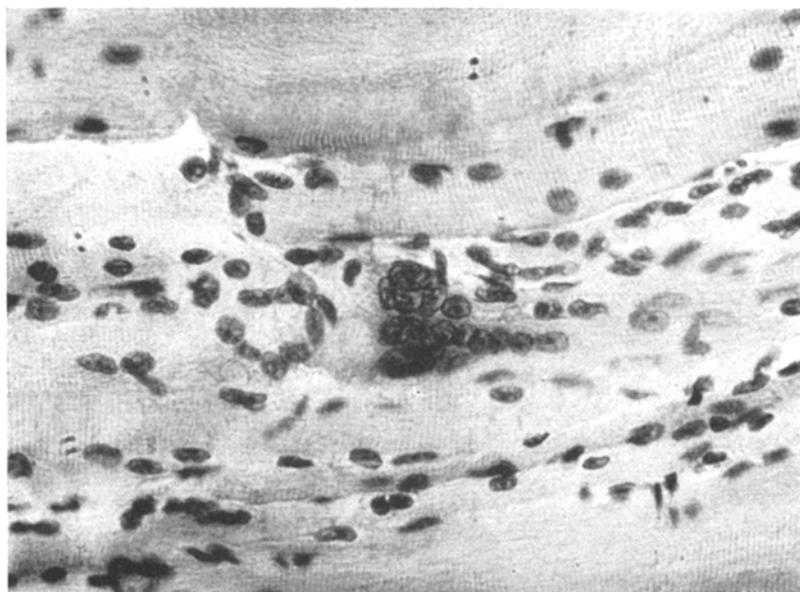


Abb. 4. Myogene Riesenzellen mit Regenerationssproß. Vermehrung der Sarkolemmkerne durch amitotische Teilung. Die myogene Riesenzelle ist an eine Scholle angelagert, die weder Längs- noch Querstreifung erkennen läßt. Tschopp. Vergr. 420×. Häm.-Eos.-Färbung.

van-Giesonfärbung: Interstitium wie beschrieben, Nervenbündel und Gefäße intakt.

Elastinfärbung: Blutgefäße intakt, insbesondere die Arterien sind zart.

Fettfärbung nach Scharlachrot: Muskelfasern nicht verfettet. Markhaltige Nervenfasern normal.

Bielschowskyfärbung: Nervenfasern bzw. Achsencylinder intakt. An den degenerierten Muskelfasern sind zuweilen homogenisierte spiralförmige Bänder mit aufgehobener Querstreifung zu erkennen.

Fall 3. Tschopp. M. soleus medialis. Histologischer Befund: Der krankhafte Prozeß ist an den verschiedenen Muskelbündeln verschieden stark ausgeprägt. Ein Teil der Bündel ist gut erhalten oder nur wenig verändert, andere lassen hochgradige pathologische Prozesse erkennen.

Hämalaun-Eosinfärbung: Muskelfasern zum Teil plump, ohne deutliche Querstreifung mit wenigen kleinen Sarkolemmkernen. An einzelnen Fasern sind homogene Querbänder oder eine sehr deutliche Vergrößerung der Querstreifung

zu erkennen. Viele Fasern sind atrophisch, andere normal breit oder breiter als normal, alle ohne deutliche Querstreifung. Das Bild ist niemals einheitlich, stets diskontinuierlich, mit Wechsel von Hypertrophie, Atrophie und degenerativen Veränderungen der Fasern. In buntem Wechsel erkennt man breite Fasern ohne deutliche Querstreifung, vacuolären Zerfall mit einsprossenden Sarkolemmkernen, wachsartige Degeneration oder scholligen Zerfall, spärliche Trümmerzonen mit zahlreichen kleinen homogenen Schollen und vielen Sarkolemmkernen. Viele Fasern sind atrophisch, die Sarkolemmkerne zusammengerückt,

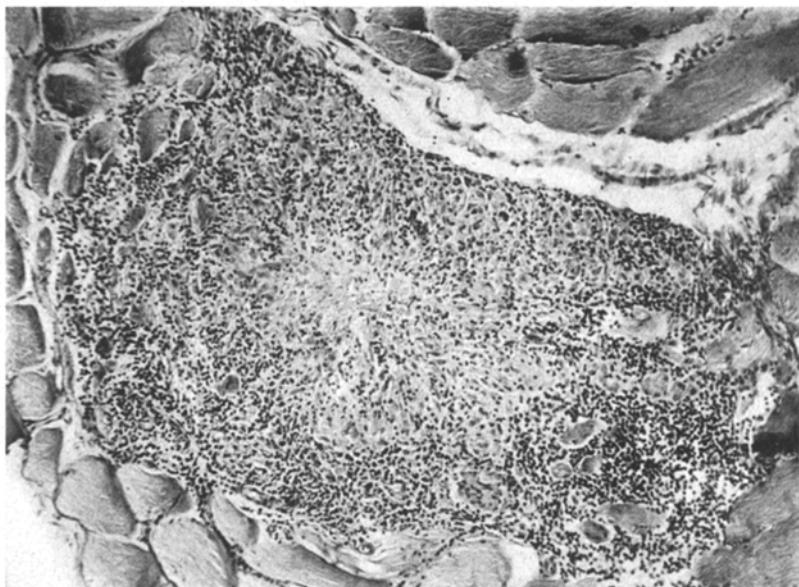


Abb. 5. Granulom im M. soleus mit zentraler Nekrose. In der Peripherie im Granulationsgewebe Fremdkörperriesenzellen. Tschopp. Vergr. 100 x. Häm.-Eos.-Färbung.

pyknotisch, hier und da myogene Riesenzellen mit pyknotischen Kernen. Sarkolemm an den erhaltenen Fasern mit mäßig chromatinhaltigen Kernen. Regeneration ist nur spärlich nachweisbar, mit vereinzelten basophilen Fasern mit jungen Sarkolemmkernen. Im Interstitium spärliche herdförmige Lymphocyteninfiltrate. Nervenbündel normal. In einem Muskelbündel findet sich ein Herd von Granulationsgewebe um eine zentrale Nekrose. Im Granulationsgewebe viele epitheloide Zellen, die namentlich um das nekrotische Gewebe gelagert sind. In den zentralen Partien des Granulationsgewebes einige neutrophile Leukocyten, in den peripheren vorwiegend Lymphocyten. Ferner finden sich mehrkernige Riesenzellen vom Typus der Fremdkörperriesenzellen, die an runde oder vieleckige glänzende Lücken grenzen. An der Peripherie des Herdes zerfallene Muskelfasern, sowie einige myogene Riesenzellen und Sprossungen von Sarkolemmkernen (Abb. 5).

van-Giesonfärbung: In den erkrankten Muskelbündeln ist das Interstitium oft etwas vermehrt und zeigt Einlagerungen von Fettgewebe. Nervenbündel normal.

Elastinfärbung: Gefäße zart.

Bielschowskyfärbung: Die dargestellten Nervenbündel zeigen normale Achsenzylinder.

Fall 4. Tschopp. M. gastrocnemius tief und lateral. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Einzelne Muskelbündel sind stärker befallen als andere. Im Vordergrunde stehen degenerative Veränderungen. Regeneration ist sehr spärlich nachweisbar mit einzelnen jungen basophilen Fasern und hier und da Wucherung der Sarkolemmkerne. Die degenerativen Veränderungen, sowie die entzündliche Reaktion verhalten sich wie in den beiden vorausgehenden Excisionen von Tschopp. Sehr häufig findet sich wachsartige Degeneration bzw. scholliger

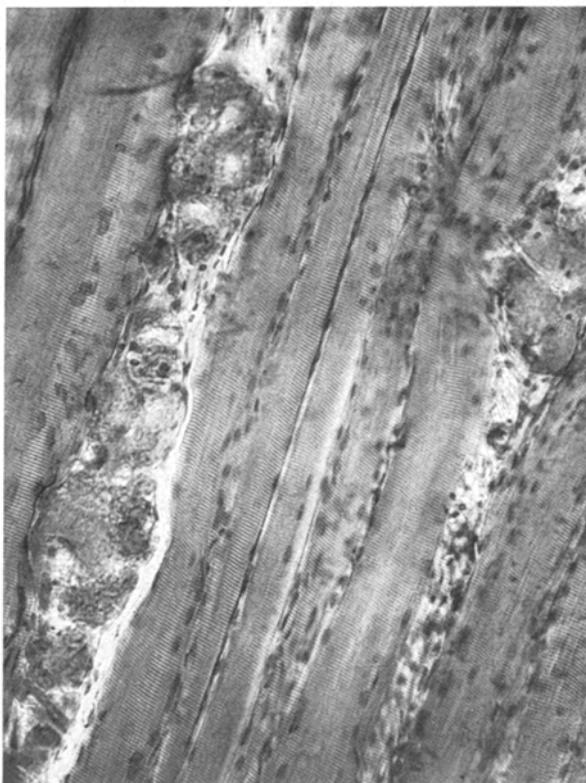


Abb. 6. Scholliger Zerfall einer Muskelfaser mit Einwuchern von Sarkolemmkernen. Tschopp. Vergr. 150×. Häm.-Eos.-Färbung.

Zerfall. Der schollige Zerfall lässt sich in einzelnen Fasern auf lange Strecken verfolgen (Abb. 6 und 7).

Bielschowskyfärbung: Die dargestellten Achsencylinder sind zart.

Fall 5. Tschopp. Fascia cruralis und angrenzende Muskulatur. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Bündelweise Erkrankung der Muskelfasern. Ein Teil der Fasern ist sehr dick, ohne Quer- und Längsstreifung, andere sind sehr dünn, atrophisch. Ferner scholliger Zerfall, vacuoläre Degeneration und Einsprossung von Sarkolemmkernen. In der Umgebung der Degenerationsherde geringe entzündliche Reaktion. Geringgradige Regeneration (Abb. 8).

Namentlich auf dem Querschnitt ist der Unterschied zwischen normal dicken hypertrophischen und atrophischen Fasern sehr deutlich zu erkennen. Niemals findet sich in einem Bündel eine gleichmäßige Faseratrophie.



Abb. 7. Zerfall einer Muskelfaser auf eine lange Strecke, unter Bildung einer Trümmerzone mit sehr zahlreichen Sarkolemmkernen und einigen Leukocyten. Tschopp.
Vergr. 100 x. Häm.-Eos.-Färbung.

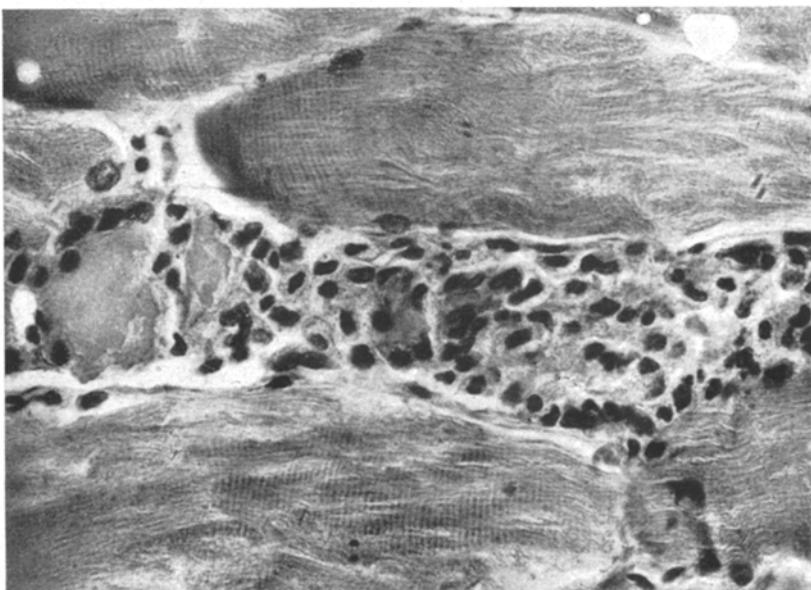


Abb. 8. Ausschnitt aus zerfallener Muskelfaser mit großen und kleinen, homogenen Sarkoplasmaschollen. Sarkolemmkerne stark gewuchert, umlagern die homogenen Schollen. Kerne zum Teil pyknotisch. Andeutung von myogenen Riesenzellen. Tschopp.
Vergr. 420 x. Häm.-Eos.-Färbung.

van-Giesonfärbung: Interstitium stellenweise etwas vermehrt, locker, zellarm.
Elastinfärbung: Gefäße intakt.

Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER: dargestellte markhaltige Nerven vollkommen intakt.

Muskelspindel: In einem Muskelbündel mit degenerativen Veränderungen liegen intakte Muskelspindeln. Im Markscheidenpräparat sind die markhaltigen Nerven im Bereich der Muskelspindel intakt (Abb. 9 und 10).

Fall 6. Tschopp. M. gastrocnemius lateralis links. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Fasziengewebe und Muskulatur. Die Faszie besteht

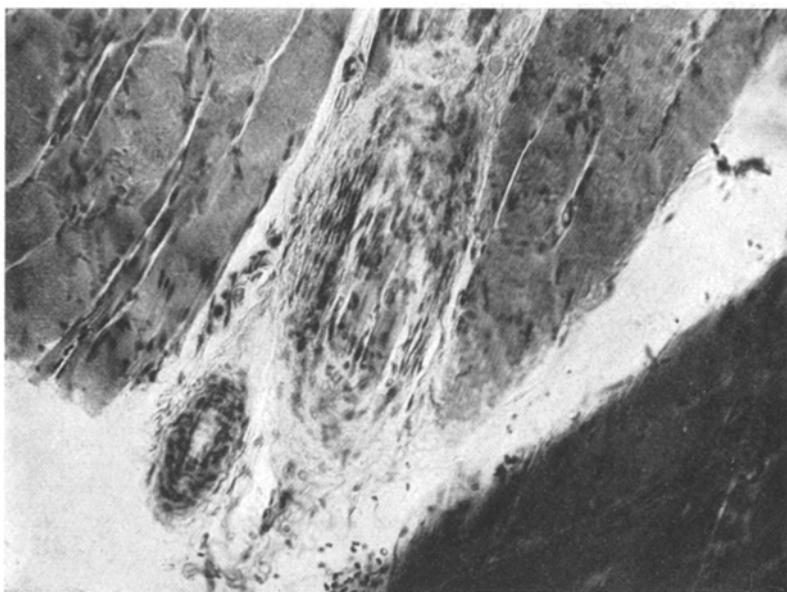


Abb. 9. Intakte Muskelspindel. Tschopp. Vergr. 200 x. Häm.-Eos.-Färbung.

aus zellarmem, straffem Bindegewebe, das intakte Sehnenkörperchen enthält. In der Muskulatur sind teilweise gut erhaltene Bündel zu erkennen. Fasern oft etwas ungleich, teils dünner, teils dicker. Dünnerne Fasern oft mit vielen jungen Sarkolemmkernen, regenerierte Fasern. Ferner Fasern mit wachsartiger Degeneration, scholligem Zerfall und Phagocyten der Schollen durch Sarkolemmkerne. Im Sarkoplasma der Fasern hier und da homogene Querbänder oder sehr starke Vergrößerung der Querstreifung. Ferner Bündel mit ziemlich ausgesprochener Atrophie der Fasern, insbesondere der Fasern nahe der Faszie. An den schmalen Fasern zusammengerückte Sarkolemmkerne und mehrkernige Riesenzellen. Kerne pyknotisch. Die Atrophie ist nicht gleichmäßig, sondern ausgesprochen ungleichmäßig, neben dickeren Fasern, die oft keine deutliche Querstreifung aufweisen, schmale, atrophische Fasern. Zwischen den Fasern und zwischen den Bündeln etwas vermehrt Fettgewebe.

Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER: markhaltige Nerven intakt.

Silberfärbung nach BIELSCHOWSKY: Die dargestellten Nervenbündel zeigen intakte Achsenzylinder.

Fall 7. Tschopp. M. gastrocnemius rechts und M. soleus. M. soleus. Hämalaun-Eosinfärbung. Histologischer Befund. Die Muskelbündel verhalten sich

ganz verschieden, niemals sind die Fasern eines Bündels gleichsinnig verändert. In wechselndem Maße sind die Fasern atrophisch, teilweise hochgradig atrophisch. Zwischen sehr schmalen atrophischen Fasern liegen stets noch normal dicke oder abnorm dicke Fasern, letztere mit undeutlicher Querstreifung und hier und da vacuolärer Degeneration. Seltens sind die Sarkolemmkerne im Sinne einer beginnenden Regeneration vermehrt. Bei den atrophischen Fasern sind die Sarkolemmkerne zusammengerückt, hier und da mehrkernige Riesenzellen. Kerne stets



Abb. 10. Muskelpindel, intakte markhaltige Nervenfasern in der Muskelpindel. Tschopp. Vergr. 200 x. Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER.

pyknotisch. Schmalen Fasern mit basophilem Protoplasma sind Sarkolemmkerne angelagert, die Reihen bilden, indessen ebenfalls pyknotisch sind, so daß es sich wahrscheinlich um regenerierte und sekundär wieder atrophisch gewordene Fasern handelt. Interstitium locker, stark vermehrt, zum Teil zwischen den Fasern, zum Teil zwischen den Bündeln mit Einlagerungen von reichlich Fettgewebe. Hier und da kleine herdförmige Lymphocyteninfiltrate.

van-Giesonfärbung: Interstitium locker, zellarm, stark vermehrt.

Elastinfärbung: Gefäße zart.

M. gastrocnemius rechts. Hämalaun-Eosinfärbung: Sehr schwere Erkrankung der Muskelbündel mit den verschiedensten degenerativen Veränderungen: Starke Dickenzunahme der Fasern mit Schwund der Querstreifung, wachsartige

Degeneration und scholliger Zerfall, Bildung zahlreicher, homogener Querbänder. Ferner vacuoläre Degeneration, sowie Trümmerzonen mit vermehrten Sarkolemmkernen und Leukocyten. Fast jede Faser ist erkrankt, stets in anderem Sinne als die Nachbarfaser. Atrophische Fasern sind bedeutend seltener als im M. soleus, auch hier sind die atrophischen Fasern zum Teil aus regenerierten Fasern hervorgegangen. Außerdem finden sich ziemlich viele schmale, neugebildete Muskelfasern mit deutlicher Querstreifung, Reihen von Sarkolemmkernen, die nicht pyknotisch sind. Das Interstitium ist zart und enthält einzelne herdförmige Lymphocyteninfiltrate (Abb. 11 und 12).

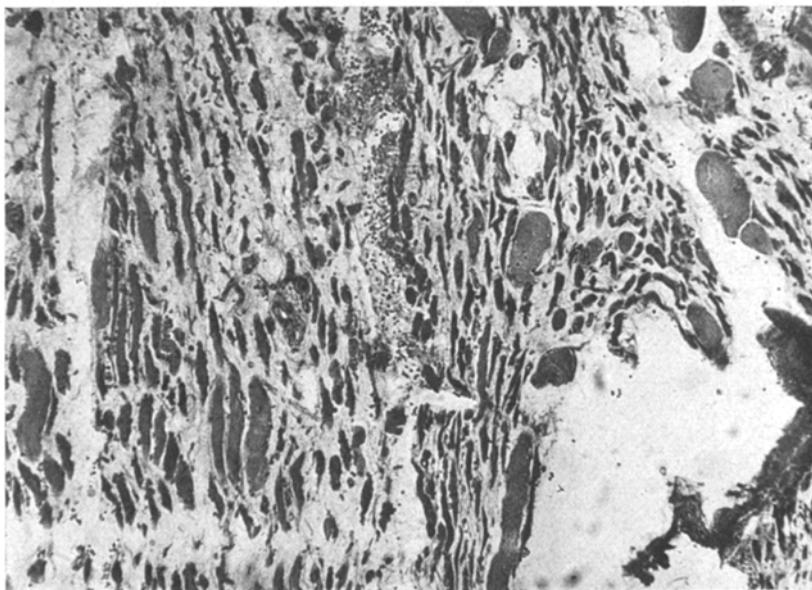


Abb. 11. Schwer erkranktes Muskelbündel mit zahlreichen atrophischen Fasern, normal dicken Fasern, sowie sehr dicken Fasern, ohne Querstreifung. Interstitium zwischen den Muskelfasern stark vermehrt, mit herdförmigen Lymphocyteninfiltraten. Tschopp, Vergr. 100 x. Häm.-Eos.-Färbung.

Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER: Die in den Nervenbündeln dargestellten Markscheiden sind intakt, in den Bündeln ist nur ein Teil der Nervenfasern markhaltig.

Fall 8. Vogt. M. soleus rechts. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Vorwiegend Querschnittsbilder. Muskelfasern im allgemeinen normal breit bis breit, COHNHEIMSche Felderung teils deutlich zu erkennen, teils verschwommen, namentlich bei Fasern mit Frühdegeneration und gleichzeitiger Quellung. Ferner häufig vacuoläre Degeneration. In diesen Fasern sind auf dem Querschnitt eine bis zahlreiche Vacuolen zu erkennen. In diesen Muskelfasern sind Sarkolemmkerne eingesproßt, die einzeln oder in Häufchen liegen, oder bei scholligem Zerfall ringförmig um eine zentral gelagerte nekrotische Scholle angelagert sind. Im Bereich einiger Trümmerbezirke finden sich zahlreiche kleine Schollen mit angelagerten Sarkolemmkernen und Leukocyten. Spärliche atrophische Fasern, teils mit pyknotischen Sarkolemmkernen, teils mit basophilem Protoplasma und reihenförmig angeordneten, normal großen Sarkolemmkernen. Im Interstitium herdförmige Lymphocyteninfiltrate, in der Umgebung von Degenerationsherden (Abb. 13).



Abb. 12. Muskelfasern verschieden dick, dicke Fasern mit wachsartiger Degeneration und scholligem Zerfall. Zahlreiche homogene Querbänder, ferner schmale regenerierte Fasern. Interstitium zart mit herdförmigen Lymphocyteninfiltraten. Tschopp.
Vergr. 100 \times . Häm.-Eos.-Färbung.

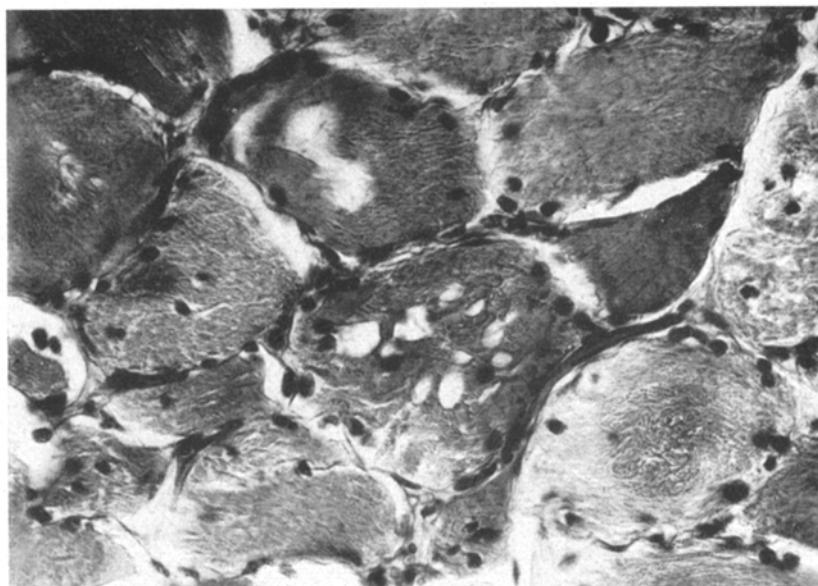


Abb. 13. Vacuolär degenerierte Muskelfaser mit zahlreichen Vacuolen und eingesproßten Sarkolemmkernen. Vogt. Vergr. 300 \times . Häm.-Eos.-Färbung.

van-Giesonfärbung: Interstitium im allgemeinen zart, hier und da etwas verdickt mit Einlagerungen von etwas Fettgewebe.

Silberfärbung nach BIELSCHOWSKY: Darstellung der Gitterfasern, die hier und da etwas vermehrt sind.

Elastinfärbung: Gefäße zart.

Fall 9. Vogt. M. gastrocnemius rechts. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. In den Schnitten zeigt sich ein buntes Bild: Dicke Fasern ohne deutliche Querstreifung. Vacuoläre Degeneration. Einwuchern von Sarkolemmkernen in Muskelfasern mit Ringbildung um Schollen. Scholliger Zerfall von

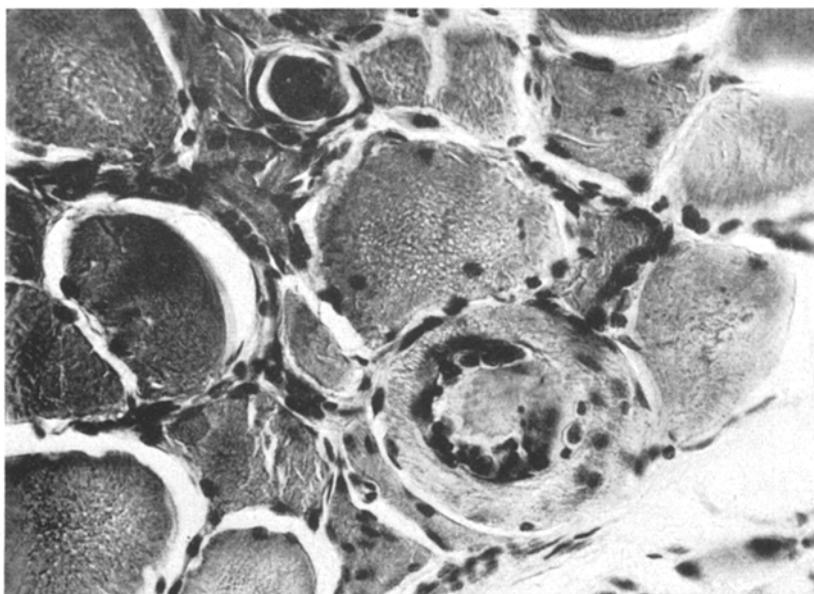


Abb. 14. Ringförmige Anordnung von Sarkolemmkernen um zentral gelagerte nekrotische Scholle. Peripherer Anteil der Muskelfasern erhalten, Muskelfaser im ganzen stark verdickt. Unter der Muskelfaser eine junge regenerierte Faser mit basophilem Sarkoplasma und großen, reihenförmig angeordneten Sarkolemmkernen. Vogt. Vergr. 300 x. Häm.-Eos.-Färbung.

Muskelfasern. Spärliche Trümmerzonen. Hier und da homogene Querbänder im Sarkoplasma. Gruppen von hochgradig atrophischen Fasern mit pyknotischen Sarkolemmkernen und myogenen Riesenzellen mit pyknotischen Kernen. Regenerierte schmale Fasern mit reihenförmig angeordneten, normal großen Sarkolemmkernen. Interstitium im Bereich der atrophen Fasern verdickt, mit spärlichen herdförmigen Lymphozyteninfiltraten. Gefäße zart, mit kräftig entwickelter Muscularis. Nervenbündel enthält das Gewebe sehr spärlich. Im Markscheidenpräparat sind keine markhaltigen Nerven darstellbar. Im Bielschowskypräparat finden sich quer- und längsgetroffene Nervenbündel mit dünnen, oft dicht liegenden Achsenzylindern. Stellenweise erscheinen die SCHWANNSchen Scheidenzellen etwas vermehrt. (Regenerierte Nervenfasern nach Nervenschädigung?) (Abb. 14 und 15).

Fall 10. Vogt. M. soleus links. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Der krankhafte Prozeß ist sehr stark ausgesprochen, in einzelnen Bündeln

ist kaum eine Faser intakt. Im allgemeinen sind die Veränderungen wie im M. gastrocnemius rechts (Fall 9). Zwischen normal dicken Fasern hier und da einzelne hochgradig atrophische Fasern mit pyknotischen Sarkolemmkernen. Im Bereich von Trümmerzonen Leukocyten und myogene Riesenzellen. Stellenweise hochgradige vacuoläre Degeneration. Im Interstitium in der Umgebung der Gefäße Infiltrate von Lymphocyten und neutrophilen Leukocyten (Abb. 16).



Abb. 15. Intakte Achsencylinder. Vogt. Vergr. 420 \times . Bielschowsky-Färbung.

Fall 11. Daettwyler. M. soleus rechts. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Ein Teil der Muskelbündel zeigt gut erhaltene Fasern. In Bündeln Fasern, die etwas verschmälert sind, mit vielen normalen Sarkolemmkernen. (Regenerierte junge Fasern.) Kleine Bündel mit atrophischen Fasern. Sehr spärliche Fasern mit wachsartiger oder vacuolärer Degeneration und einzelne Trümmerzonen mit Leukocyten und Sarkolemmkernen (Abb. 17).

van-Giesonfärbung: In den atrophischen Bündeln ist das Interstitium nur sehr wenig verdickt.

Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER: Keine markhaltigen Nervenfasern.

Silberfärbung nach BIELSCHOWSKY: Ganze Nervenbündel und einzelne Fasern sind dargestellt. Achsencylinder in Bündeln verschieden dick.

Fall 12. Daettwyler. M. soleus rechts. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Bündel mit vielen normal breiten Muskelfasern. Einzelne besonders

breite Fasern mit undeutlicher Querstreifung und hier und da scholligem Zerfall. Ferner schmälere regenerierte Fasern mit vielen jungen Sarkolemmkernen. Stellenweise ganze Haufen von mehrkernigen myogenen Riesenzellen. Ferner atrophische, ganz schmale Fasern mit pyknotischen, zum Teil riesigen Kernen.

Andere Bündel mit vorwiegend hochgradig atrophischen Fasern, dazwischen wachsartig degenerierte oder mittelbreite bis breite einzelne Fasern mit ganz undeutlicher Querstreifung, sowie schmale regenerierte Fasern und Kernsprossen, hier und da Riesenkerne. Interstitium daselbst verdickt, mit Einlagerungen von Fettgewebe.

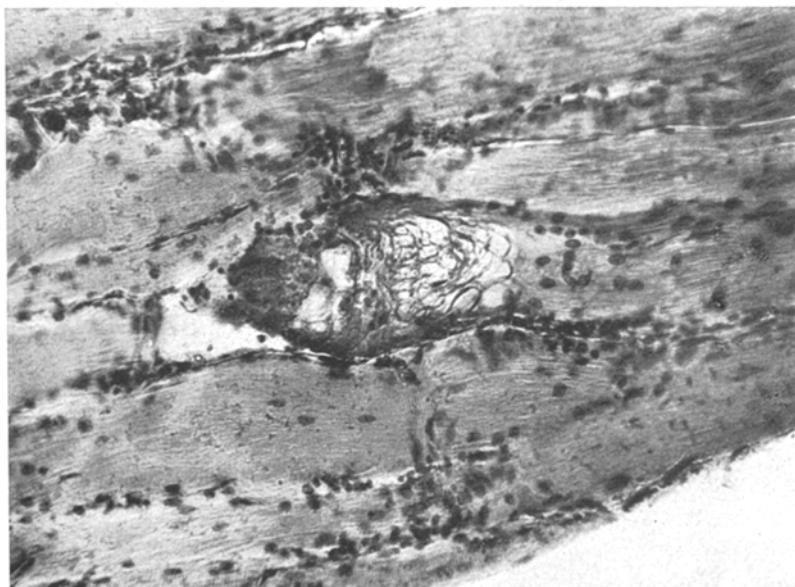


Abb. 16. Hochgradige vacuoläre Degeneration einer Muskelfaser. Vogt. Vergr. 200×. Häm.-Eos.-Färbung.

Fettfärbung, Scharlachrot: Fasern nicht verfettet. Ein Nervenbündel im Querschnitt getroffen, lässt auseinanderdrängte, kleine Fasern erkennen, dazwischen lockeres, zellarmes, ödematisches (?) Bindegewebe.

Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER: Nervenbündel mit stark wechselnder Zahl von markhaltigen Fasern. Markscheiden teils dick, mit deutlichen LANTERMANNschen Einkerbungen, teils dünn, glatt, teils stark, teils schwach gefärbt. In vereinzelten Bündeln einzelne Fasern mit Bildern ähnlich wie bei Zerfall von Myelinkugeln. Besonders ein zu atrophischen Fasern ziehendes Bündel ist arm an markhaltigen Nervenfasern (Abb. 18).

Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY: Achsencylinder sehr verschieden dick, einige mit LANTERMANNschen Schnürringen, andere glatt. In einigen Bündeln ziemlich spärliche, in anderen reichlich Achsencylinder. An Stellen von spärlichen Achsencylindern viele SCHWANNsche Scheidenzellen.

In einem nach VAN GIESON gefärbten Nervenbündel reichlich kollagenes Bindegewebe.

Fall 13. Daettwyler. M. soleus links. Histologischer Befund: Hämalaun-Eosinfärbung. In den Muskelbündeln findet sich ein bunter Wechsel von normalen



Abb. 17. Nervenbündel mit spärlichen markhaltigen Nervenfasern. Bindegewebe im Nervenbündel vermehrt, zellarm, ödematos? Daettwyler. Vergr. 150 x. Dettwyler. Vergr. 150 x. Fettfärbung, Scharlach.

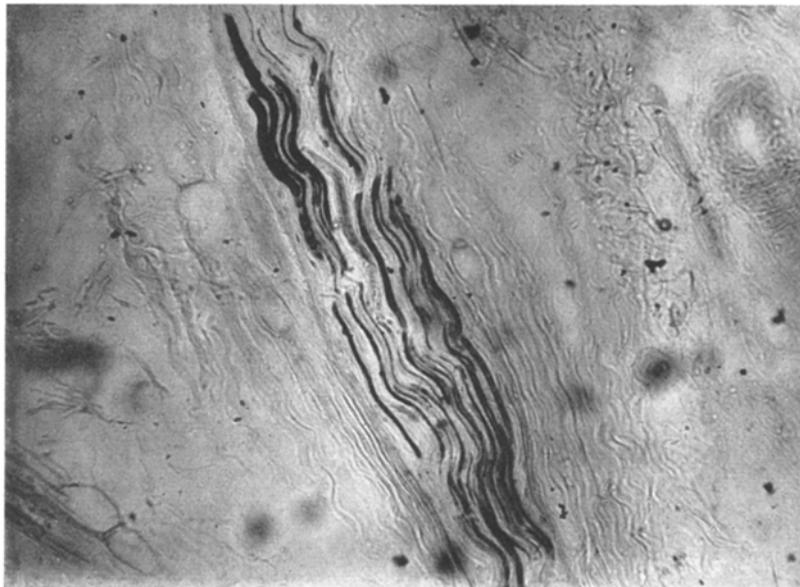


Abb. 18. Nervenbündel mit sehr verschiedenen dicken und verschiedenen stark färbbaren markhaltigen Nervenfasern. Daettwyler. Vergr. 150 x. Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER.

Muskelfasern, regenerierten und hochgradig atrophischen Fasern. An einzelnen Fasern ist ein Teil normal dick, der andere Teil atrophisch. An ein und derselben Faser gehen diese Zustände ineinander über. Ferner einige Fasern mit scholligem Zerfall. Im Interstitium hier und da etwas vermehrt Fettgewebe.

Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER: keine markhaltigen Nervenfasern.

Silberfärbung nach BIELSCHOWSKY: In den meisten Bündeln sind die Achsenzylinder normal, desgleichen die motorischen Endplatten. In einem im Querschnitt getroffenen Nervenbündel ist die Zahl der Achsenzylinder möglicherweise leicht vermindert (Abb. 19, 20 und 21).

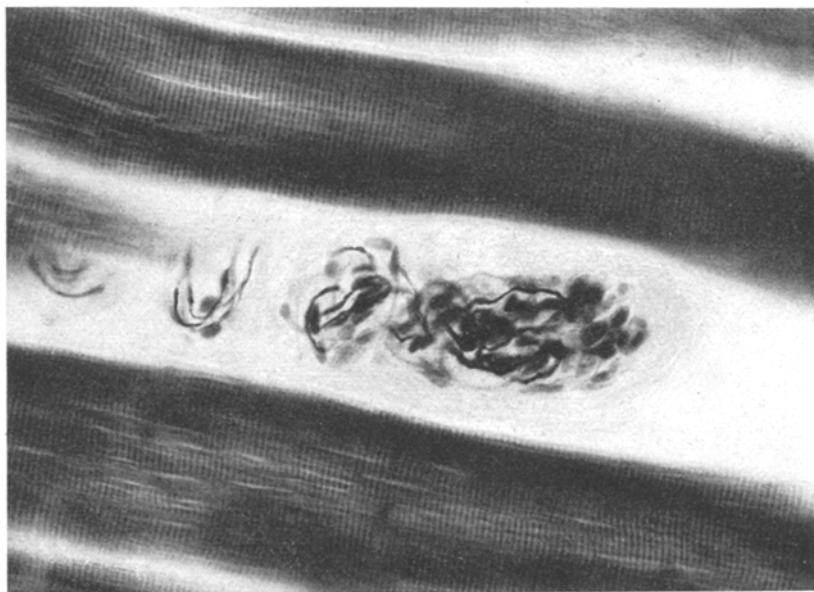


Abb. 19. Intakte motorische Endplatte. Daettwyler. Vergr. 420 ×.
Silberfärbung nach BIELSCHOWSKY.

Fall 14. Schießer. M. soleus links. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Atrophie größerer Gruppen von Muskelfasern. Auch hier wieder direkter Übergang von normal dicken Fasern in atrophische Fasern. Ferner wachsartige Degeneration. Im Interstitium vermehrt Bindegewebe und Fettgewebe. Stellenweise Regeneration, zum Teil Sarkolemmkernsprossen, zum Teil schmale, neugebildete Fasern und mittelbreite Fasern, zum Teil mit Riesen-sarkolemmkernen (Abb. 22).

Weder in der Fettfärbung noch in der Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER sind markhaltige Nervenfasern nachweisbar.

Silberfärbung nach BIELSCHOWSKY: Nervenbündel mit intakten Achsenzylindern. Im Bereich der atrophischen Muskulatur enthalten die Nervenbündel etwas spärlicher Achsenzylinder. SCHWANNSche Scheidenzellen hier und da vermehrt?

Fall 15. Gysin. M. soleus links. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Muskelfasern im allgemeinen sehr kräftig entwickelt. Fasern dick, mit deutlicher Querstreifung. In den Bündeln spärliche atrophische Fasern. Weniger selten finden sich Fasern mit frischer wachsartiger Degeneration oder



Abb. 21. Übergang von normal dicken in atrophische Muskelfasern.
Daettwyler, Vergr. 100 \times . Häm.-Eos.-Färbung.



Abb. 20. Nervenbündel mit Silber imprägnierten, teils dünneren, teils
dickeren Achsenzylindern. Ein intaktes Nervenbündel. Daettwyler,
Vergr. 200 \times . Silberfärbung nach Bielschowsky.

schollig zerfallene Fasern mit eingewucherten Sarkolemmkernen. Im Interstitium kleine, herdförmige Lymphocyteninfiltrate. Nervenfasern, insbesondere auch in der Fettfärbung intakt.

Fall 16. Gysin. M. soleus rechts. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Stellenweise ist noch wachsartige Degeneration, vacuoläre Degeneration und scholliger Zerfall mit eingesproßten Sarkolemmkernen zu erkennen. Ein

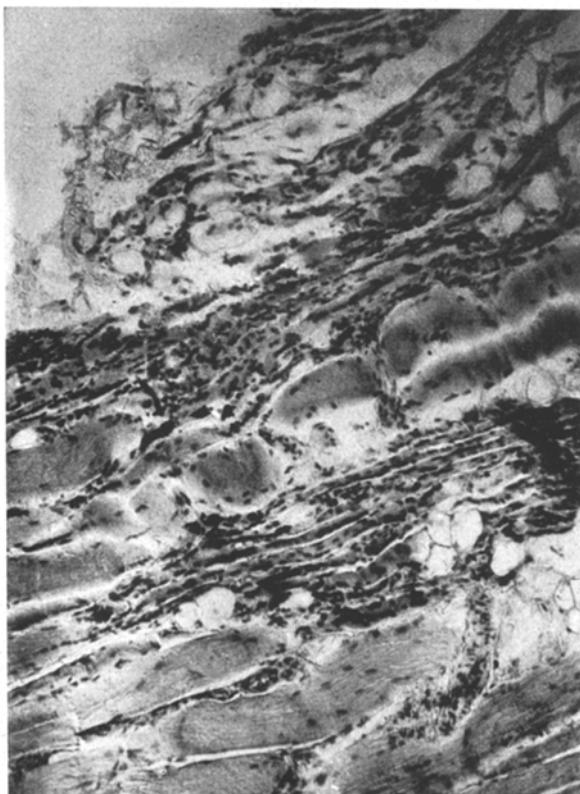


Abb. 22. Wachsartige Degeneration und hochgradige Atrophie von Muskelfasern, daneben normal dicke Muskelfasern. Im Bereich der atrophen Muskelfasern verdicktes Interstitium mit reichlich Fettgewebe, ferner einige schmale, regenerierte Fasern. Schießer. Vergr. 100 x. Häm.-Eos.-Färbung.

großer Teil der Muskelfasern ist normal dick, mit deutlicher Querstreifung. Ferner viele schmale Muskelfasern mit zum Teil basophilem Protoplasma und vielen, in Reihen angeordneten Sarkolemmkernen. Ferner Sprossungen von Sarkolemmkernen, die oft ein vielkerniges Syncytium bilden. Alle diese Kerne sind normal strukturiert, nicht pyknotisch. Interstitium im Bereich von Gruppen von schmalen Muskelfasern zum Teil etwas verdickt, mit Einlagerungen von Fettgewebe.

Silberfärbung nach BIELSCHOWSKY: Achsenzylinder von Nervenbündel in normaler Anordnung, etwas verschieden dick. Auch bei der SPIELMEYERSchen Markscheidenfärbung sind die Markscheiden teils dünn, teils ziemlich dick.

Fall 17. Gysin. M. gracilis links. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Muskelfasern normal dick, mit deutlicher Querstreifung. Einzelne Fasern sind wachsartig degeneriert oder vacuolär degeneriert, mit eingesproßten Sarkolemmkernen. Ferner einzelne schmale, regenerierte Fasern.

Fall 18. Gysin. N. obturatorius rechts. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Scharlachfettfärbung, Markscheidenfärbung und Silberfärbung ergeben eine normale Struktur.

Fall 19. Gysin. M. adductor magnus sin. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Muskelfasern meist normal dick, mit deutlicher Querstreifung.

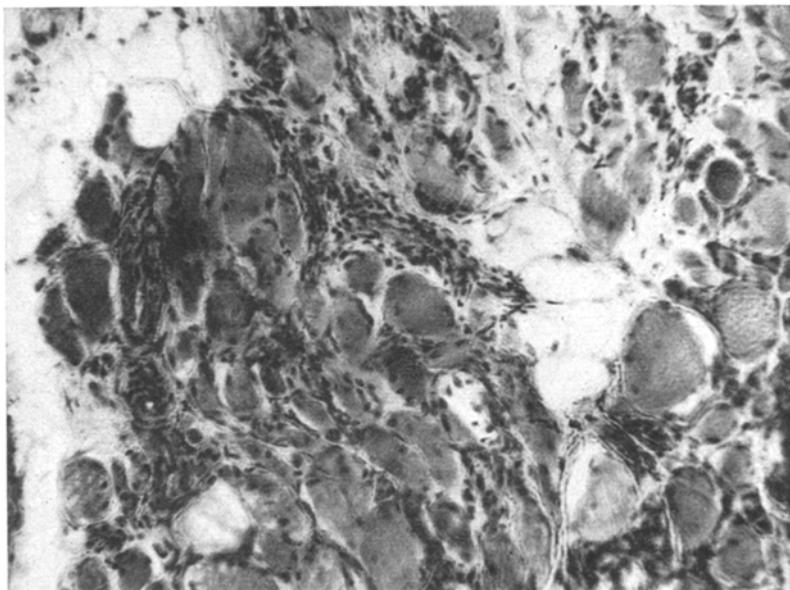


Abb. 23. Starke Regeneration der Muskulatur im gefäßreichen Bindegewebe. Neuenschwander. Vergr. 150 x. Häm.-Eos.-Färbung.

einzelne schmale Fasern sind schollig zerfallen, einzelne lassen vermehrte neugebildete Sarkolemmkerne erkennen, ferner einige wachsartig degenerierte Fasern.

Fall 20. Neuenschwander. M. gastrocnemius links. Histologischer Befund. Hämalaun-Eosinfärbung. Große Bündel mit normal dicken bis dicken Muskelfasern, mit zum Teil undeutlicher Querstreifung. In solchen Fasern sind hier und da nekrotische Reste mit eingewucherten, an sie angelagerten Sarkolemmkernen zu erkennen. Die Sarkolemmkerne sind normal groß oder groß, in ihrer Umgebung oft reichlich Sarkoplasma. Ferner finden sich mitteldicke und dünne Fasern mit zum Teil undeutlicher Querstreifung. Ihre Sarkolemmkerne sind normal groß bis groß. Schließlich finden sich in Bündeln ausgesprochen atrophische Fasern eingestreut mit zusammengerückten pyknotischen Sarkolemmkernen, sowie myogenen Riesenzellen, die an nekrotische Sarkoplasmareste angelagert sind. Das Interstitium ist teils zart, teils etwas verdickt, ziemlich zellreich, namentlich im Bereich der zahlreichen regenerierten Fasern und zeigt an diesen Stellen auch eine Zunahme von neugebildeten Gefäßen. Alle diese verschiedenen Prozesse sind in benachbarten Muskelbündeln in buntem Wechsel anzutreffen. Das histologische

Bild ist charakterisiert durch eine sehr starke Regeneration bei gleichzeitigen degenerativen Prozessen. Die Atrophie spielt im Gesamtbilde die kleinste Rolle. Die Muskelfasern sind nicht verfettet. In einzelnen regenerierten Muskelfasern "vacuoläre Degeneration (Abb. 23).

Die einzeln mitgeteilten Befunde lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Das histologische Bild der durch Tokp.-Vergiftung geschädigten Muskulatur ist ein sehr wechselvolles, buntes. Nebeneinander sind die verschiedensten Formen von degenerativen Veränderungen, ferner Atrophie und regenerative Prozesse zu erkennen. Der nervöse Apparat ist weitgehend intakt, da und dort sind indessen an kleinen Nervenbündeln ebenfalls regressive Veränderungen festzustellen. Wenn man bedenkt, daß sich das Excisionsmaterial über einen Zeitraum von fast 4 Jahren nach der Erkrankung erstreckt, so ist es erstaunlich festzustellen, mit welcher Konstanz das wechselvolle Bild in der Muskulatur nachweisbar ist.

Aus der folgenden Tabelle 2 geht nun eindeutig hervor, wie es sich mit der Verteilung der pathologischen Einzelbefunde in den Muskeln verhält, und wie sich der krankhafte Prozeß im Verlaufe der Jahre entwickelt hat.

Ganz allgemein kann festgestellt werden, daß der krankhafte Prozeß nicht alle Muskelbündel in gleicher Weise befällt. Im Gegen teil fällt auf, daß einzelne Bündel schwer, andere nur in geringerem Umfange verändert sind (Abb. 5).

Zunächst die *degenerativen* Veränderungen:

Von degenerativen Prozessen im quergestreiften Muskel lassen sich in buntem Wechsel so ziemlich sämtliche möglichen Varianten feststellen. Es ist von besonderem Interesse, daß quantitativ betrachtet die degenerativen Veränderungen, der Zerfall und Untergang von Muskelfasern sich gar nicht am stärksten in den früheren Stadien der Krankheit, sondern etwa im Zeitraume von $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ Jahren nach der Vergiftung manifestiert. Gerade dieser Befund zeigt eindeutig, wie langsam sich der Ablauf des Krankheitsprozesses gestaltet. Im 3. Jahre nach der Vergiftung nimmt die degenerative Komponente an Umfang alsdann ab, läßt sich aber stets noch in Form von wachsartiger Degeneration, scholligem Zerfall und vacuolärer Degeneration der Fasern nachweisen.

Wachsartige Degeneration, scholliger Zerfall und *vacuoläre Degeneration* sind fast ausnahmslos nebeneinander festzustellen. Daß es sich tatsächlich um diese Prozesse und nicht etwa um Kunstprodukte, die bei der Herausnahme und Fixation der Muskelstücke entstanden, handelt, geht daraus hervor, daß diese Veränderungen von einer vitalen Reaktion begleitet sind. Auch nach dieser Richtung ist der Krankheitsprozeß als ein sehr langsam ablaufender eindeutig charakterisiert,

Tabelle 2.

indem gerade die entzündliche Komponente stark zurücktritt. Am Rande oder in schollig zerfallenen Muskelfasern sind spärliche Leukocyten zu erkennen; im Interstitium geschädigter Muskelbündel liegen hier und da herdförmige Lymphocyteninfiltrate. Eine starke Proliferation zeigen indessen die Sarkolemmkerne, sei es, daß sie sich um die schollig zerfallenen Fasern anreichern, sei es, daß sie als Binnenkerne in die vacuolär entarteten Fasern einwuchern oder sich an die einzelnen Schollen zerfallener Fasern anlegen (Trümmerzone). Diese Sarkolemmkerne sind zunächst ovale oder mehr runde Zellen mit mäßig chromatinreichem Kern nicht so selten auch Riesenzellen vom Typus der myogenen Riesenzellen. Mitosen lassen sich an diesen Sarkolemmkernen niemals feststellen, so daß die Annahme berechtigt erscheint, ihre Vermehrung auf amitotische Kernteilung zurückzuführen, was früher (v. MEYENBURG) schon angenommen und jüngst wiederum als häufiger Modus der Zellvermehrung erneut postuliert wird (HINTZSCHE).

Als weiterer degenerativer Prozeß sind die zuerst von M. B. SCHMIDT beschriebenen *hyalinen Querbänder* zu erwähnen, denen WEGELIN in seinem Referat über die pathologische Anatomie der elektrischen Unfälle (1935) eine eingehende Untersuchung gewidmet hat.

Wenn schon M. B. SCHMIDT betont hat, daß es sich hier keineswegs um Prozesse handelt, die für den elektrischen Unfall spezifisch sind, so bestätigen meine Befunde diese Angabe. Die Querbänder finden sich namentlich in dem Zeitraume von etwa $2\frac{1}{2}$ Jahren nach der Vergiftung, dem Zeitpunkt des intensivsten Zerfalls von Muskelfasern, mit diesem vergesellschaftet (Abb. 12).

Das Bild deckt sich vollkommen mit demjenigen, wie es von WEGELIN geschildert wurde, indem die Zusammendrängung der anisotropen Substanz nicht immer über den ganzen Querschnitt gleichmäßig verteilt ist, sondern manchmal nur einen Teil der Fibrillen betrifft. Von Wichtigkeit ist namentlich auch die Feststellung, die auch in meinen Präparaten sehr deutlich zum Ausdruck kommt, daß zwischen den hyalinen Bändern und größeren wachsartig degenerierten Schollen zahlreiche Übergänge bestehen. Diese hyalinen Bänder, die, wie WEGELIN betont, wohl eine kaum reversible Veränderung des Muskels darstellen, gehören zum Formenkreis der wachsartigen Degeneration und verdanken ihre Entstehung einer starken tetanischen Muskelkontraktion (WEGELIN). Ihre Darstellung gelingt nach den üblichen Färbemethoden, besonders deutlich treten sie aber bei der Hämatoxylinfärbung nach HEIDENHAIN und bei der Versilberungsmethode nach BIELSCHOWSKY in Erscheinung. Sogenannte Muskelspiralen, spirale Homogenisierung der anisotropen Substanz, wie man sie namentlich bei elektrischen Unfällen, aber ebenfalls bei Muskelschäden aus anderer

Ursache findet (WEGELIN), ließen sich bei unseren Fällen selten nachweisen. Über das Zustandekommen der homogenen Querbänder nach Tokp-Vergiftung kann man verschiedene Ansichten äußern. Diese Veränderungen finden sich, wie schon erwähnt namentlich da, wo der Muskelschaden auch sonst ein besonders schwerer ist; da sie zum Formenkreis der wachsartigen Degeneration gehören, so besteht Grund zur Annahme, daß sie durch eine direkte Einflußnahme des Giftes auf die Muskelfasern zustande kommen, in gleicher Weise wie die wachsartige Degeneration selbst. Da sie überdies ihre Entstehung einer tetanischen Kontraktion verdanken, so ist die Frage nach dem Vorhandensein und der Ursache dieser Kontraktion zu beantworten. Wie schon erwähnt, fanden sich besonders viele Querbänder in einem Zeitpunkte von $2\frac{1}{2}$ Jahren nach der Vergiftung und nicht, wie etwa zu erwarten, in den ersten Monaten nach der Erkrankung. Klinisch setzte die Muskelerkrankung nämlich mit heftigen, krampfartigen Schmerzen in den Wadenmuskeln ein. Da uns indessen Excisionsmaterial aus diesem Zeitpunkt, etwa 3—5 Wochen nach der Vergiftung fehlt, so ist eine Beurteilung nicht möglich. Nach den spärlichen Untersuchungen aus der Frühphase der Lähmung zu schließen, kommen sie in diesem Zeitpunkte nicht vor. In dem ersten zur Verfügung stehenden Excisionsstück, 6 Monate nach der Vergiftung, waren keine Querbänder nachweisbar. Indessen ist zu betonen, daß die Patienten in den folgenden Jahren stets an Muskelspasmen, namentlich bei Kälteeinwirkung, sowie bei Muskelanstrengung litten. Es ist nun durchaus möglich, daß das Zustandekommen der hyalinen Querbänder durch solche übermäßige, gewissermaßen tetanische Kontraktionen in ihrem Zustandekommen gefördert wurden. Es darf auch in Erwägung gezogen werden, daß die Elektrotherapie der geschädigten Muskeln vielleicht zur Bildung von hyalinen Querbändern Anlaß gab. Eines scheint ziemlich eindeutig festzustehen:

Ohne intakte nervös-motorische Versorgung der Muskelfasern entstehen keine hyalinen Querbänder. Auch dieser Befund bildet wiederum einen Hinweis auf die direkte Giftwirkung des Tokp auf die Muskelfasern.

Schließlich ist noch auf das Vorkommen von *Binnenkernen* hinzuweisen. Binnenkerne in der Skelettmuskulatur können unter verschiedenen Bedingungen festgestellt werden. Einmal kommen sie normalerweise in den Fasern der embryonalen Skelettmuskulatur vor, verschwinden beim Erwachsenen und sind alsdann normalerweise nur noch in den Fasern von Muskelspindeln, die den embryonalen Muskelfasern nahestehen zu finden. Unter pathologischen Bedingungen können wir sie bei degenerativen und regenerativen Prozessen erkennen; bei Degeneration als abbauende Zellen zur Beseitigung von Muskelschollen,

bei Regeneration als Myoblasten im Jugendstadium der regenerierten Faser. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, kann man solche Binnenkerne fast durchweg erkennen. In den ersten Jahren nach der Vergiftung, namentlich im Bereich von schollig zerfallenen Muskelfasern, in den späteren Jahren als Myoblasten. Ein besonders eindrückliches Bild von Binnenkernen, denen sehr wahrscheinlich sowohl abbauende als auch regenerative Eigenschaften zukommen, finden wir in Abb. 14.

Damit sind die degenerativen Veränderungen an den Muskelfasern zusammenfassend beschrieben: die wachsartige Degeneration, der schollige und vacuoläre Zerfall der Muskelfasern, die hyalinen Querbänder, im Anhange dazu die Binnenkerne.

Wenn man sich die Reichhaltigkeit der degenerativen Prozesse, namentlich auch das quantitative Ausmaß der Veränderungen in den betroffenen Muskelbündeln vor Augen führt, so kommt man nicht um die Annahme herum, daß der Tokp direkt an den Muskelfasern angreift. Veränderungen der Skelettmuskulatur dieser Art, als Folge der Schädigung des zentralen oder peripheren Neurons, sind unbekannt. Späterhin soll diese Ansicht durch die Mitteilung von Tierexperimenten, welche unter ganz verschiedener Versuchsanordnung zu ähnlichen Muskelveränderungen führten, gestützt werden. Zunächst können wir aus den qualitativen und quantitativen Schäden an der Muskulatur der unteren Extremitäten den Schluß ziehen, daß das Tokp direkt an der Muskelfaser angreift, sie schädigt oder vernichtet und damit weitgehend funktionell ausschaltet.

In kurzen Worten soll nunmehr die *entzündliche Komponente* des pathologischen Prozesses beschrieben werden. Der Grad der Entzündung ist stets die Resultante von Konzentration des entzündungserregenden Stoffes und der Reaktionsfähigkeit des Organismus. An der Reaktionsfähigkeit des Organismus kann bei der Tokp-Vergiftung in keiner Weise gezweifelt werden, ist doch das Allgemeinbefinden des Vergifteten, abgesehen vom akuten Stadium, nicht geschädigt. Hingegen kann man annehmen, daß das Tokp sowohl eine geringgradige entzündungserregende Wirkung besitzt, als überdies in sehr geringgradiger Konzentration an Ort und Stelle einwirkt. Aus diesen beiden Gründen ist die entzündliche Reaktion bei der Tokp-Vergiftung eine schwache, im Bereich des Zerfalls der Muskelfasern eine leukocytäre, im Interstitium eine herdförmige lymphocytäre. Der lymphocytären Reaktion kommt keinerlei Spezifität zu. Sie ist lediglich der Ausdruck des stattgehabten Gewebszerfalls und kann aus anderer Ursache in den mannigfältigsten Organen nachgewiesen werden.

Auf eine ganz besondere entzündliche Reaktion, wie sie nur in einem Falle festgestellt werden konnte (Abb. 6), möchte ich noch hinweisen. Es handelt sich um einen zentralen Nekroseherd, umgeben

von Granulationsgewebe und myogenen Riesenzellen. Es liegt kaum eine andere Möglichkeit vor, als die Annahme, daß an dieser Stelle das Tokp in etwas größerer Konzentration angehäuft war und zur vollkommenen Nekrose der betreffenden Gewebspartie führte, was zur Granulationsgewebsbildung Anlaß gab.

Auch dieser Herd bildet einen Hinweis auf die direkte Giftwirkung des Tokp im Muskelgewebe.

Die *Atrophie* spielt im Gesamtbild der Tokp-Vergiftung keine unbeträchtliche Rolle. Zwar nicht deshalb, weil sie etwa in unserem Excisionsmaterial ein ganz besonders großes Ausmaß erreicht, sondern aus dem Grunde, weil man sie in ganz verschiedenen Formen zu Gesicht bekommt und daraus wiederum Schlüsse über den Mechanismus, über das Zustandekommen der Vergiftung ziehen kann. Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, kann man zwischen einer *unregelmäßigen*, auf einzelnen Fasern beschränkten Atrophie und einer *mehr herdförmigen*, sich auf kleine Muskelbündel erstreckende Atrophie unterscheiden. Die unregelmäßige Atrophie ist vergesellschaftet mit den schweren regressiven Veränderungen im Muskel in den ersten Jahren nach der Vergiftung, die herdförmige Atrophie tritt namentlich im 3. Jahre nach der Vergiftung in Erscheinung.

Gerade aus der kritischen Übersicht im Handbuchartikel von v. MEYENBURG über dieses Kapitel, erkennt man die Schwierigkeiten in der Beurteilung des Prozesses der Muskelatrophie hinsichtlich seiner Entstehung. Es seien einige wesentliche Punkte der aus Arbeit von v. MEYENBURG angeführt, die uns als Richtlinie dienen können (zum Teil wörtlich zitiert):

Schon allein die Unterscheidung zwischen einfacher und degenerativer Atrophie bereitet Schwierigkeiten, da auch bei der sog. einfachen Atrophie ohne gröbere degenerative Veränderungen an den feineren Muskelstrukturen, regressive Prozesse auftreten können. Für die praktische Bewertung in unseren Fällen kann man sich indessen auf den Standpunkt stellen, daß als unzweifelhafte Voraussetzung bei der Tokp-Vergiftung ein toxischer Faktor vorliegt, der zur regressiven Veränderung am Muskel führt. Es liegt somit wenigstens für einen Teil der Muskelfasern, welche das Bild der Atrophie erkennen lassen, eine sog. degenerative Atrophie vor.

Was nun den mikroskopischen Befund anbelangt, so müssen nach den Ausführungen von v. MEYENBURG folgende Punkte berücksichtigt werden:

Einmal muß ausdrücklich betont werden, daß im allgemeinen ein Muskel in seinen verschiedenen Teilen verschiedene Stärkegrade von Atrophie zeigt. Neben deutlich verschmälerten Bündeln liegen noch gut erhaltene und auch innerhalb des einzelnen Bündels kann der Faserquerschnitt bedeutend wechseln, ja häufig findet man sogar deutlich hypertrophische Fasern. Wichtig ist ferner auch

die ganz selten fehlende Vermehrung der Sarkolemmkerne. Bei der einfachen Atrophie ist sie verhältnismäßig stärker ausgebildet als bei der degenerativen. Die Kerne liegen hintereinander, oft zu langen Bändern oder Ketten vereinigt, deren Glieder sich nicht oder nur schwer abgrenzen lassen. Bei vollständigem Untergang der contractilen Substanz werden Sarkolemmsschläuche gefunden, die nur noch von gewundenen Kernen und spärlichen Sarkolemmresten ausgefüllt sind. Teilungsfiguren werden an den Kernen nicht gefunden; die Vermehrung erfolgt stets durch Amitose. Bei den Kernen kann oft Verklumpung des Chromatins festgestellt werden. Die Ansicht von STIER, nach welcher nur eine relative Vermehrung der Kerne, und diejenige von RICKER und ELLENBECK, nach welcher eine rein regressive Kernveränderung vorliege, kann nach v. MEYENBURG nicht aufrecht erhalten werden. Es handelt sich bei der Kernvermehrung bei Atrophie um einen Ansatz zur Regeneration, welcher allerdings meist nicht zur Auswirkung gelangt (v. MEYENBURG).

Bei den zu Atrophie führenden Prozessen sind die Muskelspindeln ganz allgemein als intakt befunden worden. Über das Verhalten der motorischen Endplatte wird nichts ausgesagt.

Bei der Muskelatrophie kommen nach v. MEYENBURG folgende Formen in Betracht:

I. Neurogene Muskelatrophie:

- a) Neurale Muskelatrophie.
- b) Spinale Muskelatrophie.
- c) Cerebrale Muskelatrophie.

II. Nichtneurogene Muskelatrophie:

- a) Inaktivitätsatrophie.
- b) Arthrogene Muskelatrophie.
- c) Myogene und tenogene Muskelatrophie:
 - 1. Aus äußeren Ursachen.
 - 2. Aus inneren (unbekannten) Ursachen.

Die neurale Muskelatrophie nach Durchtrennung, Druckschädigung des Muskels oder des zugehörigen Nerven, führt zu einer einfachen Atrophie mit zunehmender Verschmälerung der Fasern, bei bis zuletzt erhaltener Querstreifung und erheblicher Kernvermehrung sowie zunehmender Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Beobachtungen von gleichzeitigen regressiven Veränderungen sind auf andere Krankheitsprozesse zurückzuführen. Nach den Angaben von KIRBY, FOINITZKI und CALISSANO geht indessen trotz Nervendurchtrennung die Regenerationsfähigkeit dieser Muskeln nicht verloren, vorausgesetzt, daß den Muskeln eine Verletzung gesetzt wird. Immehrhin dürfte dieser Regeneration nach den Erfahrungen beim Menschen kaum eine größere Bedeutung zukommen, so daß für pathologische Prozesse beim Menschen, die mit einfacher Atrophie nach Nervenläsion einhergehen, keine auch nur nennenswerte Regeneration stattfindet.

Von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der Muskelveränderungen bei der Tokp-Vergiftung ist die Muskelatrophie bei Entzündung und Degeneration der peripheren Nerven. Es bildet sich auch da das Bild einer reinen einfachen Atrophie, indessen ist sie oft nicht so ausgedehnt und gleichmäßig, da nicht immer alle Fasern im Nerven zugrunde gehen. Neben schmalen sieht man oft breitere Fasern; manchmal sind Bündel von der Atrophie befallen, andere verschont. Das Bild ist ein viel bunteres. Ferner sieht man gleichzeitig auch häufig verschiedene Formen von Faserdegeneration, fettige und körnige

DeGENERATION, seltener wachsartige. Es entwickelt sich alsdann das Bild der degenerativen Atrophie. Für das Zustandekommen der Atrophie spielt auf jeden Fall die Inaktivität des Muskels die Hauptrolle. Ein Hilfsmoment ist ferner eine begleitende Kreislaufstörung, beruhend auf einer Schädigung der vegetativen Fasern. In allen Fällen von neuraler Atrophie nach Intoxikation von Nerven, sei es bei Diphtherie, Polyneuritis oder chronischem Alkoholismus, bei denen die Muskelatrophie mit degenerativen Faserveränderungen einhergeht, ist letztere wohl *nicht* eine Folge der Nervenerkrankung, sondern als eine direkte Schädigung auf den Muskel zu werten, da die degenerativen Veränderungen auch bei nicht atrophischen Fasern zu erkennen sind.

Setzen wir nun den neurogenen Muskelatrophien noch die myogenen gegenüber, so ist das histologische Bild insofern ein etwas anderes, als die Atrophie nicht entsprechend der Nervenversorgung eines Gebietes, sondern offenbar ganz wahllos angeordnet ist. Jede Faser erkrankt einzeln für sich. Diese Entstehung kann man sowohl bei den aus äußeren (Inaktivität), wie namentlich den aus inneren Ursachen entstandenen Atrophien erkennen. Die Veränderungen in den Muskeln treten ganz ungleichmäßig auf, man kann von den leichtesten bis zu den schwersten Atrophien und namentlich auch vollständigen Schwund von Muskelfasern feststellen. Von besonderem Interesse für uns, vergleichsweise mit der Lokalisation der Tokp-Vergiftung, ist der häufige Sitz der idiopathischen Muskeldystrophie in der Wadenmuskulatur von Kindern. An Stelle der untergegangenen Skelettmuskulatur wird im Interstitium so reichlich Fettgewebe gebildet, daß eine Pseudohypertrophie zustande kommt. Nicht selten geht dem eigentlichen Stadium der Atrophie eine echte Muskelhypertrophie voraus, die noch lange in Spuren erkennbar bleiben kann. Im histologischen Bilde erkennt man nun ein buntes Gemisch von Fasern mit verminderter, vermehrtem oder normalem Durchmesser. Man erkennt mit aller Deutlichkeit, daß jede Faser für sich erkrankt. An den Fasern bleibt die Längs- und Querstreifung gut erhalten; degenerative Muskelveränderungen werden von v. MEYENBURG als Folge hinzutretender Erkrankungen gewertet, eine Ansicht, die vielleicht nicht allgemein geteilt wird. Die Sarkolemmkerne sind vermehrt; die Kernvermehrung erfolgt nicht nur an atrophischen, sondern auch an den hypertrofischen Fasern. Schließlich wird noch eine Längsteilung der Fasern beobachtet, die zu einer ausgedehnten Aufspaltung der Muskulatur führt, oft ohne Beziehung zu den Kernvermehrungen, so daß es sich kaum um einen regenerativen Prozeß handelt, um so weniger als in solchen Fasern auch vacuoläre Degeneration vorkommt. Zu erwähnen ist noch, daß gerade bei diesen Fasern nicht nur Kernvermehrung am Rande zustande kommt, sondern, worauf besonders SLAUCK hingewiesen hat, Binnenkerne auftreten, die die Muskelfasern abbauen.

Soweit die Ausführungen von v. MEYENBURG in seiner Monographie „Die quergestreifte Muskulatur“.

Stellen wir nun den mit Atrophie der Muskulatur einhergehenden Muskelerkrankungen, die mit Atrophie einhergehenden Prozesse bei der Tokp-Vergiftung gegenüber, so kommt das histologische Bild zunächst demjenigen der neuralen Atrophie unzweifelhaft am nächsten. Aber schon die klinische Untersuchung ergibt mit aller Deutlichkeit, daß der Krankheitsprozeß wesentlich vom Bilde einer reinen neuralen

Atrophie abweicht. Und der histologische Befund seinerseits weist mit aller Deutlichkeit darauf hin, daß neben einer möglichen neuralen Komponente eine rein muskuläre unzweifelhaft besteht, im Prinzip wie bei der Alkoholintoxikation, worauf v. MEYENBURG hinweist. Klinisch fand K. M. WALTHARD an den gelähmten Muskeln ausgesprochene Atonie und rasche Atrophie. Die Atrophie umfaßt aber meistens nicht den ganzen Muskel in gleichmäßiger Weise. Die Untersuchung der Motilität, der Sensibilität und der Reflexe zeitigte Ergebnisse, die an der Richtigkeit der bisherigen Auffassung über den pathogenetischen Mechanismus bei der Tokp.-Vergiftung Zweifel wach werden lassen. Vier Befunde sind besonders auffallend:

1. Palpatorischer Befund: In den geschädigten Muskeln treten derbe Stränge auf, wie man sie bei neurogener Muskelatrophie in diesem Ausmaß nicht findet. Bei Schädigung des Nerven atrophiert der Muskel gleichmäßig in seiner Gesamtheit, da mit den motorischen Impulsen auch die trophischen Impulse ausfallen.

2. Die Verteilung der Muskellähmung folgt in keiner Weise den peripheren Innervationsverhältnissen. Aus allen Nervengebieten sind Muskeln, selten alle, befallen.

3. Besonders auffallend ist das Fehlen oder Beinahefehlen von Sensibilitätsstörungen, die im Gegensatz dazu bei Polyneuritis neben der Motilitätsstörung niemals fehlen.

4. Die Diskrepanz der elektrischen Befunde des Nerven und des Muskels lassen sich nur erklären durch die Annahme, daß

a) der Nerv normal ist,

b) er mit normalen, auf den elektrischen Stromstoß vom Nerven aus mit einer Zuckung reagierenden Muskelfasern in Verbindung steht. Im Muskel aber müssen außer diesen normalen Muskelfasern noch degenerierte Muskelfasern enthalten sein, denn sonst ließe sich die langsame Muskelkontraktion mit hohen Chronaxien nicht erklären.

Die myokinesigraphische Ganguntersuchung durch Herrn Professor SCHERB ergibt ein Bild, welches eine zentralnervöse Schädigung mit Sicherheit ausschließen läßt.

Auch die Restitution der einzelnen Muskeln erfolgt nicht nach Nervengebieten.

Ausführliches über die Klinik der Tokp.-Vergiftung siehe bei K. M. WALTHARD. Diesen klinischen Feststellungen entsprechen nun auch weitgehend die anatomischen Befunde.

Wir haben oben darauf hingewiesen, daß sich die Atrophie unter zwei Hauptformen erkennen läßt. Bei der unregelmäßigen Atrophie ist das Bild dargestellt, daß man, ähnlich wie bei der idiopathischen Muskeldystrophie, erkennen kann, daß jede Muskelfaser für sich erkrankt. Ein gutes Beispiel bildet Abb. 11, in welcher zu erkennen

ist, wie die verschiedensten pathologischen Prozesse an den Muskelfasern nebeneinander bestehen, Degeneration, Hypertrophie und Atrophie sich wahllos folgen. Hier sind wir berechtigt, die Atrophie als direkte Folge des Muskelschadens anzusehen. Es handelt sich neben der Degeneration auch um einen toxisch bedingten Schwund des Sarkoplasmas. Da indessen das Phänomen der Atrophie, abgesehen von einer direkt auf die Faser einwirkenden Noxe oder Schädigung im Sinne der primären Muskelerkrankung, auch rein durch Inaktivität zustande kommen kann, so könnte man sich vorstellen, daß in den toxisch geschädigten Bezirken als Begleiterscheinung des Funktionsausfalles und der damit verbundenen Lähmung, die noch erhaltenen Fasern einer raschen Atrophie anheimfallen. In diesem Zusammenhang muß noch auf einen wichtigen Punkt in der pathogenetischen Forschung der Tokp-Vergiftung eingegangen werden, der durch die Untersuchungen von BLOCH und HOTTINGER zur Diskussion gestellt worden ist.

BLOCH vergiftete Kaninchen mit Tokp. Die Untersuchungen beziehen sich auf das akute Stadium der Krankheit. In dieser Phase der Krankheit fanden sie eine durch Vitamin E günstig zu beeinflussende Kreatinurie und eine Hemmung der Cholinesterase aus Serum, Gehirn und Leber, sowie die Hemmung einer Reihe von anderen Esterasen. Von besonderem Interesse ist die Feststellung, daß die Cholinesterase nicht nur durch die Ortho-, sondern auch durch die Metaverbindung, die für den Menschen völlig ungiftig ist, erfolgt. Bei dieser Versuchsanordnung traten bei den Kaninchen nur in den seltensten Fällen Lähmungen auf. Die Fermentblockierung tritt indessen schon bei leichtesten Krankheitsfällen als charakteristisches Symptom auf und überdauert die anderen Krankheitssymptome zuweilen lange. Da die Cholinesterase den Auf- und Abbau des für die neuro-muskuläre Übertragung wichtigen Acetylcholins regelt, verlegen die Autoren den Sitz bzw. Angriffspunkt des Tokp im Muskel in die motorische Endplatte. Nach dieser Auffassung müßte man eigentlich eine elektive Schädigung der motorischen Endplatte im anatomischen Bild erwarten; daß dem nicht so ist, geht aus unseren bisherigen Schilderungen hervor. Über den neuro-muskulären Apparat werden wir im nächsten Abschnitt berichten. Was indessen an der geäußerten Hypothese Zweifel erregt, ist dieser Umstand, daß die atoxische Metaverbindung dieselbe Fermenthemmung hervorruft wie die toxische Orthoverbindung. Nach diesem Befund scheint immerhin der Schluß gerechtfertigt, daß die *in vitro* nachgewiesene Hemmung der Cholinesterase mit einer Funktionschädigung des lebenden Muskels in keinem ursächlichen Zusammenhang steht und weder für den degenerativen Prozeß an den Muskelfasern noch für die Muskelatrophie verantwortlich gemacht werden kann.

Neben der unregelmäßigen Atrophie muskulären Ursprungs ist nun noch eine mehr herdförmige zu erwähnen. Sie tritt namentlich in den sehr späten Stadien nach der Vergiftung in Erscheinung. Dieses Bild von bündelweise angeordneten atrophen Fasern und stark gewucherten Sarkolemmkernen mit sehr stark verklumpten Kernen entspricht der Form der neuralen Atrophie, über deren Zustandekommen die Ausführungen von v. MEYENBURG Auskunft geben. Immerhin treten auch da noch degenerative Prozesse an den Muskelfasern gleichzeitig in Erscheinung: schollig zerfallene Muskelfasern, an welche gewucherte, verklumpte, pyknotische Sarkolemmkerne angelagert sind. Nach diesem Bilde könnte man sich auch vorstellen, daß die atrophen Fasern toxisch derart geschädigt sind, daß eine Regeneration nicht mehr möglich ist, somit auch hier eine primär myogene Atrophie vorliegen könnte.

Hypertrophie ist im großen und ganzen nur spärlich zu erkennen. Es handelt sich lediglich um eine mikroskopische Diagnose, indem neben normal breiten und schmalen Fasern auch sehr breite mit guter oder undeutlicher Querstreifung vorkommen. Auch dieses Vorkommnis beweist eine gute Muskelinnervation.

Regeneration spielt im Geschehen der Tokp.-Vergiftung eine sehr wichtige Rolle. Es gehört mit zum Wesen der Tokp.-Vergiftung, der Apolvergiftung, daß der Prozeß ein sehr lange dauernder ist und nach Ablauf von Jahren in der Regel zur Heilung führt. BURLEY hat schon eindrücklich darauf hingewiesen, daß der Heilungsprozeß bei der Tokp.-Vergiftung ein sehr lange dauernder ist, und daß Jahre verstreichen können, bis letzte Lähmungserscheinungen verschwunden sind. Ein gleiches gilt nun anscheinend auch für die im Militärdienst aufgetretenen Tokp.-Vergiftungen. Die Regeneration setzt quantitativ gemessen sehr langsam ein, obwohl sie schon ein halbes Jahr nach der Vergiftung histologisch festgestellt werden konnte. Stärkere Regeneration ist indessen erst $2\frac{1}{2}$ Jahre nach der Vergiftung in Erscheinung getreten, die stärkste konnte in diesem Falle 3 Jahre und 8 Monate nach der Vergiftung festgestellt werden. Was diesen letzten Fall mit besonders starker Regeneration von Muskelfasern von den anderen Fällen auszeichnet, das ist die starke Gefäßneubildung im Bereich der Regeneration, das Auftreten einer vasculären Komponente, die eine bessere Durchblutung der geschädigten Muskelpartien zur Folge hat, mit besserer Aussicht auf Abheilung der Krankheit.

Die Regeneration erfolgt sowohl nach dem embryonalen Typus aus gewucherten Sarkolemmkernen in Muskelschläuchen, unter Bildung von Riesenkernen zum Aufbau neuer Fasern, teils durch Sprossung. Sprossungsbilder konnten wiederholt festgestellt werden (Abb. 4). Daß im Regenerat wiederum degenerative Prozesse in Erscheinung treten

können, beweist einerseits, daß die toxische Beeinflussung der Muskelfaser noch Jahre nach der Vergiftung wirksam ist und andererseits vielleicht gerade, warum der Heilungsprozeß so langsam vonstatten geht.

Die geschilderte Regeneration ist nun ganz anders zu bewerten als diejenige, die sich im Sinne von KIRBY an einer durchschnittenen Muskelfaser nach Durchtrennung des zuführenden Nerven entwickelt. Liegt eine neurogene Muskellähmung vor mit hochgradiger einfacher oder degenerativer Atrophie, so ist eine zur Restitution führende oder nur annähernd verwertbare Regeneration nicht mehr möglich. Deshalb kann man wohl mit Recht die Ansicht äußern, daß die bei der Tokp-Vergiftung mit den Jahren stets stärker in Erscheinung tretende Regeneration für eine weitgehend intakte Motorik und Trophik der betroffenen Muskelfasern spricht. Gerade diese im allgemeinen ungebrochene Regenerationskraft der Muskelfasern ist es, die uns immer noch zur Hoffnung Anlaß gibt, daß endlich eine Heilung der Vergifteten Zustände kommt.

Schließlich ist der Zustand des *peripheren Nervensystems*, des neuro-muskulären Apparates in den excidierten Muskelstücken zu besprechen. Ein ganz besonderes Augenmerk wurde dem peripheren Nervensystem in den excidierten Muskelstücken und den nervösen Endapparaten geschenkt. Ihre Untersuchung ist recht mühevoll und bietet in der Beurteilung nicht geringe Schwierigkeiten. Immerhin konnte mit der Fettfärbung (Scharlach), mit der SPIELMEYERSchen Markscheidenfärbung sowie mit der BIELSCHOWSKYschen Silbermethode, insbesondere in der Modifikation von GROS-SCHULTZE, eine große Zahl von Befunden erhoben werden und ebenso an Kontrollpräparaten am normalen Muskel. Mit diesen Methoden waren wir nun in der Lage, wie aus Tabelle 2 ersichtlich ist, festzustellen, daß das periphere Nervensystem in den excidierten Muskelstücken weitgehend normal war. Fanden sich an einzelnen intramuskulären Nervenästen degenerative Veränderungen, so waren neben diesen stets auch normale Nervenbündel zu erkennen. Die motorischen und sensorischen Endapparate zeigten eine normale Struktur.

Was die pathologischen Veränderungen in den kleinen Nerven anbelangt, so fanden sich in einzelnen etwas vermehrte, gewucherte Scheidenzellen; in einem einzigen Falle konnte an einem Nervenbündel die Andeutung von Zerfall einer Nervenfaser mit Myelinkugeln beobachtet werden. Hier und da fand sich ödematöse Durchtränkung oder Bindegewebezunahme in kleinen Nervenbündeln, und alsdann zuweilen eine Verminderung der Zahl der Achsenzylinder. Diese Veränderungen sind nun vergleichsweise mit den überwiegend als normal befundenen Nervenbündeln als geringgradig zu bezeichnen. In den intakten Nervenbündeln fällt, wie es der Norm entspricht, der starke

Wechsel in der Dicke der einzelnen Nervenfasern auf (motorische und sensible Fasern), sowie auch die starke Mischung von markhaltigen und marklosen Nervenfasern. Es weist uns indessen gerade dieser Befund auf die weitgehend intakte motorische, sensible und sympathische Innervation der Muskelstücke hin.

Aus den Studien von IWANAGA über die motorischen Nervenendigungen im Skelettmuskel geht recht deutlich die Schwierigkeit in der Beurteilung dieser Gebilde hervor. Soweit mein Material einen Schluß zuläßt, konnte an ihnen kein pathologischer Befund erhoben werden. Es deckt sich somit unser Befund mit demjenigen von ROGERS, PAPPENHEIMER und GOETTSCH, die auf experimentellem Wege eine primäre Muskeldystrophie ohne krankhafte Veränderungen an den peripheren Nerven bzw. den Endplatten feststellen konnten.

Gerade was die Beurteilung des Nervensystems bei der Tokp-Vergiftung anbelangt, so sind unsere Untersuchungen insofern nicht vollständig, als uns, abgesehen von einem etwas größeren Nerven (Tabelle 1, Nr. 18), der normal war, keine größeren Nervenstämme und auch das Zentralnervensystem nicht zur Verfügung standen. Immerhin kann angeführt werden, daß im Tierexperiment SMITH und LILLIE, GROSS und GROSSE sowie LÜTHY bei tokp-vergifteten Hunden bei etwas längerer Dauer der Lähmung weder im zentralen noch im peripheren Nervensystem charakteristische Läsionen feststellen konnten, noch auch ich selbst bei zwei jungen Hunden mit Tokp-Vergiftung. In der gleichen Richtung der weitgehenden Intaktheit des peripheren und zentralen Nervensystems deutet auch das Ergebnis der klinischen Untersuchung der Vergifteten hin, das, wie erwähnt, weder auf einen neuritischen oder zentralnervös bedingten pathologischen Prozeß hinweist.

So können wir denn als Ergebnis der Untersuchung des peripheren Nervensystems und der nervösen Endapparate in den excidierten Muskelstücken bei aller Zurückhaltung die Ansicht äußern, daß bei der Tokp-Vergiftung das Nervensystem im Spätstadium weitgehend intakt bleibt. Treten an ihm krankhafte Veränderungen auf, so bleiben sie im Bereich der geschädigten Muskulatur. Es erkranken einzelne kleinste intramuskuläre Nervenbündel, vielleicht als Folge einer direkten Intoxikation oder sekundär nach primärer Schädigung der Muskelfasern und den sich daran anschließenden Abbauprozessen (entzündliches Ödem).

Es besteht somit durchaus die Möglichkeit, daß eine herdförmige Atrophie im Muskel als Folge einer intramuskulären Nervenläsion zustande kommen kann.

Indessen ist eines aus den Untersuchungen klar hervorgegangen, nämlich, daß die Veränderungen am peripheren Nervensystem in ihrem Ausmaß hinter denjenigen am Muskel selbst weit zurückstehen. Deshalb auch das Erhaltenbleiben der Regenerationsfähigkeit der Muskeln.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß, wo das Muskelgewebe atrophisch ist, das Interstitium zunimmt, und auch da im Bindegewebe, wenn auch in mäßigem Umfange, Fettgewebe gebildet wird.

So kann man denn den Prozeß der Tokp-Vergiftung im Spätstadium nach Ablauf von etwa 6 Monaten als rein örtlichen, in der Muskulatur lokalisierten bezeichnen. In erster Linie erkrankt die *Muskulatur*, gelegentlich auch ein im Muskel gelegenes Nervenbündel. Degeneration, Atrophie und Regeneration in buntem Wechsel, charakterisieren den pathologischen Prozeß.

Um die Pathogenese der Tokp-Vergiftung auf möglichst breiter Grundlage beurteilen zu können, sei nunmehr auf eine Anzahl von Tierexperimenten amerikanischer Autoren hingewiesen, denen es gelungen ist, auf dem Wege der Mangelernährung schwerste Muskelschäden, ähnlich denen bei Tokp-Vergiftung, zu erzeugen.

GOETTSCH und PAPPENHEIMER stießen beim Studium der Gewebschäden nach Vitamin-E-Mangel auf Veränderungen in der Skelettmuskulatur. Daß der Vitamin-E-Mangel sich nicht nur an den Keimdrüsen in ungünstigem Sinne auswirkt, war schon längere Zeit bekannt. Ausgedehnte Untersuchungen von ZIMMERMANN sowie von EINARSON und RINGSTED lassen erkennen, daß eine weitgehende Schädigung des peripheren und zentralen Nervensystems, ähnlich wie bei Vitamin-B₁-Mangel auftreten kann. Überdies weisen EINARSON und RINGSTED auf die Schädigungen der quergestreiften Muskulatur hin, worauf wir noch kurz zu sprechen kommen werden.

GOETTSCH und PAPPENHEIMER fütterten Tiere mit Normalkost minus Vitamin E, indem sie nach WADELL und STENBOCK die Nahrung mit ätherischer Lösung von Eisenchlorid auszogen. Es zeigte sich alsdann, daß trotz Zufügens von Vitamin E in ausreichender Menge zu dieser Kost, die Versuchstiere an schweren Veränderungen der Skelettmuskulatur erkrankten. Die Versuchstiere — Meerschweinchen — erhielten vom 21. Lebenstag an nach Entwöhnung die angeführte Diät Nr. 13 mit Salat ad libitum und Orangensaft. 10 Tage später wurde die Beigabe vom Salat weggelassen. Bis zu 400 g Gewicht zeigten die Tiere normales Wachstum. Dann erfolgte ein Gewichtsstop, bei den Diät-Nr.-13-Tieren, verbunden mit Schwäche, darauf ein rapider Gewichtssturz und Exitus. Die durchschnittliche Dauer der Überlebensperiode bei dieser Kost beträgt 90 Tage, mit großen Schwankungen zwischen 35 und 218 Tagen. Der Oestrus bei den weiblichen Tieren war normal, die Hoden zeigten keinerlei pathologische Veränderungen. Schon allein aus diesen letzteren Befunden läßt sich der Schluß ziehen, daß der Muskelschaden nicht eine Folge eines Vitamin-E-Mangels darstellt.

Bei der Sektion zeigten sich die Skelettmuskeln schon makroskopisch betrachtet als schwer geschädigt, von gelber Farbe mit trüber Schnittfläche. Abgesehen von terminalen Pneumonien und gelegentlicher Lebervorfettung, konnten sonst keine pathologischen Befunde erhoben werden.

Die mikroskopische Untersuchung der Stamm- und Extremitätenmuskulatur ergab zunächst eine ausgedehnte ZENKERSche Degeneration, sodann eine reaktive Vermehrung der Sarkolemmkerne und regenerative Prozesse. Im Spätstadium erinnerte das Bild an eine progressive Muskeldystrophie. In den mehr chronisch verlaufenden Fällen waren atrophische Muskelfasern oft durch vermehrtes Binde- und Fettgewebe auseinandergesprengt. Am gesamten Nervensystem ließen sich keine pathologischen Veränderungen nachweisen, insbesondere die intramuskulären Nerven erwiesen sich als normal. In weiteren Arbeiten zeigten ROGERS, PAPPENHEIMER und GOETTSCH sowie CHOR und DOLKART, daß bei dieser primären alimentären Muskeldystrophie die peripheren Nerven im Muskel sowie namentlich die motorischen Endplatten vollkommen normal bleiben.

Nach GOETTSCH und PAPPENHEIMER entstehen diese Muskelveränderungen weder als Hungerfolge noch als Folge interkurrenter Infektionskrankheiten, noch als Begleiterscheinung von Rachitis, sondern durch einen noch unbekannten Faktor.

Im Blute dieser Tiere fanden MORGULIS und SPENCER Cholesterin und Lipoidphosphor vermehrt, Zucker, Milchsäure, totaler und gelöster Phosphor verhielten sich normal. In der Muskulatur ließ sich eine starke Verminderung des Glykogens, proportional zur Stärke der Degeneration, desgleichen des Kreatinins, feststellen: Cholesterin war in allen Fällen in der Muskulatur stark vermehrt.

In jüngster Zeit konnten alsdann WARNER und BRINKHOUS an Hunden mit Gallenfisteln, die normal ernährt waren, eine hochgradige Muskeldystrophie erzeugen, ähnlich derjenigen, wie sie GOETTSCH und PAPPENHEIMER beschrieben hatten. Auch diese Autoren fanden das intramuskuläre Nervensystem, sowie die motorischen Endplatten vollkommen intakt.

Diese Versuche zeigen uns an, daß bestimmte Noxen direkt am Skelettmuskel angreifen und diesen in schwerster Weise schädigen können. Ist diese Erkenntnis an und für sich nicht neu — wachsende Degeneration der Skelettmuskulatur bei akuten Infektionskrankheiten wie Typhus, Diphtherie und Grippe —, so zeigen uns diese Experimente, daß gewisse Gifte, deren genaue chemische Zusammensetzung uns noch nicht bekannt ist, imstande sind, ausgedehnte Muskelschäden zu verursachen. Zu diesen Giften rechnen wahrscheinlich auch Stoffwechselgifte, was für die Experimente von

GOETTSCH und PAPPENHEIMER wohl angenommen werden muß. Es bilden somit diese Stoffe gewissermaßen eine Parallele zum Tokp, als chemisch wohl definierter Substanz mit direkter, fast elektiver Schädigung der quergestreiften Muskulatur.

Aus der Monographie von EINARSON und RINGSTED ist ersichtlich, daß Vitamin-E-Mangel ebenfalls zu Schädigungen der quergestreiften Muskulatur führt. Indessen sind die Veränderungen wesentlich von denen verschieden, wie man sie bei der Tokp-Vergiftung feststellen kann. Im Vordergrunde der Veränderungen steht die neurogene Atrophie, während eine direkte Beeinträchtigung der quergestreiften Muskulatur, ein direkter Muskelschaden mit wachsartiger und vacuolärer Degeneration nur in geringerem Umfange festgestellt werden kann. Nach EINARSON und RINGSTED besteht die hauptsächlichste Muskelveränderung in Muskelatrophie aus spinaler Ursache. Indessen entstehen immerhin Veränderungen, die an das Bild einer Muskeldystrophie einer myogenen Muskelatrophie erinnern. Es handelt sich also um ein gemischtes Bild, in welchem die neurogene über die muskuläre Komponente überwiegt.

Im Anschluß an diese Ausführungen ergibt sich nunmehr die Möglichkeit, die Pathogenese der Tokp-Vergiftung zu diskutieren. Die beobachteten Befunde am Menschen, sowie im Tierexperiment, gewähren uns außerdem einen Einblick in den Verlauf der Tokp-Vergiftung.

Aus allen diesen Erfahrungen muß der Schluß gezogen werden, daß sich das Tokp nach der Resorption zunächst in der glatten Muskulatur des Darmes festsetzt (GROSS und GROSSE), in ihr kolikartige Kontraktionen verursacht, gleichzeitig eine Hyperämie und Blutungen, namentlich in den Schleimhäuten im Bereiche der Resorption des Giftes (Darmtractus), sowie im Bereiche der Ausscheidung (Urogenital-tractus), veranlaßt. Diese erste Einwirkung des Tokp ist indessen sehr flüchtig, und die krankhaften Veränderungen verschwinden in kurzer Zeit.

Für die Pathogenese der weiteren Giftwirkung ist nun die Latenzzeit zwischen Aufnahme des Giftes und Erkrankung des Nervensystems, sowie der Skelettmuskulatur von größtem Interesse. Was während dieser Latenzzeit geschieht ist nicht genau bekannt. Über die Verteilung des Tokp im Körper sind wir nur durch ein Experiment von GROSS und GROSSE unterrichtet, in welchem der Organgehalt an Tokp 3 Tage nach subcutaner Injektion des Giftes untersucht wurde. Es wäre indessen von großer Bedeutung für die Erklärung des Wirkungsmechanismus der Substanz, wenn wir ihre Verteilung zur Zeit des Einsetzens der Muskellähmungen und alsdann auch im Spätstadium der Krankheit kennen würden. Solche Versuche fehlen zur Zeit.

An Hand der morphologischen Befunde ergibt sich, daß das Tokp sowohl das zentrale und periphere Nervensystem, wie auch die quer-gestreifte Skeletmuskulatur beeinträchtigt. Indessen ist die Einwirkungsdauer beurteilt durch den Kliniker, sowie an Hand des pathologischen Gewebsbildes eine ganz verschiedenen lange.

Aus den Experimenten von SMITH und LILLIE, GROSS und GROSSE, sowie LÜTHY, geht eindeutig hervor, daß die Einwirkung des Tokp auf das zentrale und periphere Nervensystem ebenfalls eine verhältnismäßig kurzdauernde ist. Aber auch die krankhaften Veränderungen am Nervensystem lassen erkennen, daß die Giftwirkung daselbst nicht zu tiefgreifenden Einwirkungen führt. In recht gleichmäßiger Weise fanden die Autoren sowohl beim Menschen als auch im Tierexperiment in der Frühphase der Lähmungen am *Zentralnervensystem*, vorwiegend an den motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner des Rückenmarkes, selten an Ganglienzellen in der Medulla oblongata und im Bereich der Kerne in der Umgebung des 3. Ventrikels Schwelling mit Tigrolyse, exzentrische Lagerung des Kernes, sowie feintropfige Verfettung des Cytoplasmas. Eine reaktive Schwellung und Vermehrung der Trabanzellen kommt anscheinend nicht zustande, und an den von SMITH und LILLIE abgebildeten, geschädigten Ganglienzellen kann man erkennen, daß die krankhaften Veränderungen etwa der akuten Schwellung im Sinne von NISSL entsprechen. In dieser Weise decken sich der klinische Befund und das pathologisch-anatomische Bild, indem die Beeinträchtigung der zentral-motorischen Innervation verhältnismäßig rasch schwindet, was einer auch im Tierexperiment rasch wiederkehrenden Intaktheit der motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner des Rückenmarkes entspricht (SMITH und LILLIE, GROSS und GROSSE, LÜTHY und B. WALTHARD).

Was nun die Lokalisation des krankhaften Prozesses im *peripheren Nerven* anbelangt, so besteht kein Zweifel, daß auch in diesem Abschnitt des Nervensystems in der Frühphase der Lähmungen eine Schädigung mit Zerfall der Markscheiden zustande kommt. Wenn man den Angaben von SMITH und LILLIE folgt, so bleiben anscheinend die Achsen-cylinder in der Regel intakt, GOODALE und HUMPHREYS berichten von gelegentlicher fusiformer Auftreibung der Achsen-cylinder. Wenn man die Versuchsprotokolle genauer durchsieht, so ist in der Regel der Zustand der peripheren Nerven nach dem Ausfall der MARCHI-Methode beurteilt. Wenn auch diese Methode etwas einseitig ist und mit ihr nur gewisse morphologische Veränderungen am peripheren Nerven nachgewiesen werden können, so wurde immerhin festgestellt, daß mit zunehmender Dauer der Vergiftung die pathologischen Veränderungen an den Nerven schwinden, wie das namentlich auch in dem sehr sorgfältig untersuchten Falle von LÜTHY zum Ausdruck kam. LÜTHY

fand sowohl im zentralen wie im peripheren Nervensystem hier und da vereinzelte Fettkörnchenzellen, indessen konnten die histologischen Veränderungen in der nervösen Substanz, die ausgedehnten Lähmungen des Hundes in gar keiner Weise erklären. In gleicher Weise ließen sich auch bei den Versuchstieren von GROSS und GROSSE trotz bestehender Lähmungen, sowie bei den von mir mit Tokp vergifteten zwei Hunden keine pathologischen Veränderungen am zentralen und peripheren Nervensystem feststellen.

Dieses Ergebnis berechtigt zum Schluß, daß die degenerativen Veränderungen an den peripheren Nerven und an den Wurzeln ebenfalls vorübergehende sind, und daß sich sowohl das zentrale wie das periphere Nervensystem schon nach relativ kurzer Zeit weitgehend erholen, was auch den klinischen Befund der ziemlich raschen Wiederkehr der Reflexe entspricht.

Dessen ungeachtet bleiben die Lähmungen bestehen.

Dank der fortgesetzten Untersuchungen der quergestreiften Muskulatur bei der Tokp-Vergiftung ist es gelungen, das histologische Bild der Spätphase der Lähmungen festzulegen.

Veranlaßt durch eine Vermutung von K. M. WALTHARD, welcher aus dem Verhalten der gelähmten Muskeln bei der klinischen Untersuchung schloß, daß die Lähmungen im Spätstadium der Tokp nicht rein neurogener Genese sein könnten, sondern auch myogener Natur sein müßten, wurde aus den Muskelgebieten der geschädigten unteren Extremitäten Stücke excidiert und einer eingehenden histologischen Untersuchung unterworfen, die in voller Übereinstimmung mit den klinischen Feststellungen das Bestehen eines primären ausgedehnten Muskelschadens aufdeckte. Es ist eingehend geschildert worden, wie sich nebeneinander die verschiedensten Formen von degenerativen Veränderungen in der Skelettmuskulatur nachweisen lassen, wie sich der krankhafte Prozeß im Laufe der Jahre noch steigert und erst im 3. Jahre nach der Vergiftung nach und nach die Regeneration die degenerativen Veränderungen quantitativ in den Hintergrund drängt. Die Muskelatrophie, die auch im Spätstadium der Lähmungen in Erscheinung tritt, ist teils myogener, wahrscheinlich auch teils neurogener Natur. Die pathologischen Veränderungen an einzelnen kleinen peripheren intramuskulären Nervenästen, welche für die neurogene Atrophie verantwortlich gemacht werden können, treten indessen an Bedeutung für die Beurteilung der Ursache der Lähmungen im Spätstadium der Vergiftung weit hinter den primären Muskelschaden zurück.

Auf Grund dieser Feststellungen ist es nun verständlich, warum die Heilung nach der Tokp-Vergiftung eine solange Zeit erfordert, warum die Arbeitsunfähigkeit so lange andauert.

Gastro-intestinale und nervöse Phase der Tokp-Vergiftung sind sehr kurz bzw. relativ kurz; die muskuläre Phase, welche gleichzeitig mit der nervösen Phase als Frühphase der Lähmungen einsetzt, kann jahrelang dauern und ist die Ursache der Spätphase der Lähmungen. Auf Grund der in der Literatur niedergelegten Befunde (BURLEY), sowie dem Ergebnis der Muskeluntersuchungen bei den 1940 mit Tokp vergifteten Soldaten ist zu erwarten, daß im Laufe der nächsten Jahre sich der krankhafte Prozeß an der Muskulatur noch wesentlich bessern wird.

Über den Wirkungsmechanismus des Tokp ist nichts sicheres bekannt. SMITH hat die Latenzperiode zwischen Giftaufnahme und Einsetzen der neuro-muskulären Schäden durch die Annahme zu erklären versucht, daß vielleicht das Orthokresol die schädliche Substanz sei und daß das im Nervensystem lokalisierte Tokp durch Enzyme *in situ* allmählich zu Orthokresol hydrolysiert werde. Indessen handelt es sich bei dieser Annahme um eine reine Vermutung. Daß die pathologische Beeinflussung der motorischen Endplatte im Muskel im Sinne von BLOCH und HOTTINGER als Sitz des krankheitsauslösenden Prozesses nicht in Frage kommt, ist schon besprochen worden. Auch hinsichtlich der Verteilung des Tokp im Körper, namentlich in den späteren Stadien der Krankheit sind wir, wie schon erwähnt, gar nicht unterrichtet. Doch muß wohl angenommen werden, daß das Tokp jahrelang im Organismus festgehalten, in Spuren seine schädliche Wirkung zunächst auf das Nervensystem, zur gleichen Zeit, aber von unvergleichlich längerer Dauer auf die Skelettmuskulatur ausübt. Dabei ist die Hauptlokalisation in der Muskulatur, nach den Erfahrungen von K. M. WALTHARD in denjenigen Muskeln zu finden, die viel beansprucht und zugleich am weitesten von der Zirkulation entfernt sind (Extremitätenmuskulatur, insbesondere die Plantarmuskulatur).

Auch der Vergleich mit primären Muskelerkrankungen aus anderer Ursache, den ernährungsbedingten myogenen Dystrophien (GOETTSCH und PAPPENHEIMER), den bakterio-toxisch und durch Blitzschlag bedingten, sowie den durch Erbfaktoren bedingten idiopathischen Muskeldystrophien zeigt uns, daß im wesentlichen stets eine primäre Muskelveränderung in weitgehender Unabhängigkeit vom Nervensystem zustande kommt. Bei der Tokp-Vergiftung besteht nun aber insofern eine Beziehung zum Nervensystem, als dieses in der Frühphase der Lähmungen ebenfalls vorübergehend miterkrankt und auch im Spätstadium der Lähmungen, wenn auch neben den primären Muskelschäden nur in geringem Umfange, hier und da Schädigungen kleiner intramuskulärer Nervenbündel zu erkennen sind. Es kann der Befund mit einer Alkoholneuritis verglichen werden, wobei indessen bei chronischer Alkoholvergiftung der primäre Schaden im peripheren Nerven

denjenigen in der Skelettmuskulatur bei weitem an Umfang übertrifft, im Gegensatz zur Tokp-Vergiftung, bei welcher in der Spätphase der Lähmungen der Nervenschaden hinter dem primären Muskelschaden stark in den Hintergrund tritt. Auch hier besteht eine auffallende klinische Parallelie, indem die Sensibilität bei schwerer Erkrankung der peripheren Nerven im Sinne einer Polyneuritis stets in hohem Maße in Mitleidenschaft gezogen, bei der Tokp-Vergiftung indessen intakt bleibt.

Zusammenfassung.

1. Die Tokp-Vergiftung verläuft in 3 Phasen: a) 1—2 Tage nach Vergiftung: gastro-intestinale Phase; b) 16—17 Tage nach Vergiftung: Frühphase der Lähmungen neurogenen und myogenen Ursprungs; c) etwa $\frac{1}{2}$ Jahr nach Vergiftung: Spätphase der Lähmungen myogenen Ursprungs.
2. Die nervösen Störungen in der Frühphase der Lähmungen bestehen nach SMITH und LILLIE in reversiblen (WALTHARD) degenerativen Prozessen in den motorischen Vorderhörnern des Rückenmarkes, sowie in Nervenwurzeln und peripheren Nerven. Mit Zunahme der Dauer der Lähmungen treten die pathologischen Veränderungen am Rückenmark und an den peripheren Nerven in den Hintergrund.
3. An Hand von 20 Probeexcisionen bei 7 tokp-vergifteten Soldaten im Zeitintervall von 6 Monaten bis 3 Jahren und 8 Monaten nach der Vergiftung, konnte als Ursache der Spätlähmungen der Tokp-Vergiftung eine ausgedehnte primäre Muskeldegeneration festgestellt werden.
4. Neben den verschiedensten Formen von Degeneration der quer-gestreiften Muskulatur waren mit den Jahren in zunehmendem Maße regenerative Prozesse festzustellen.
5. Atrophie der Muskulatur wurde teils aus myogener Ursache, teils als Ausdruck einer geringgradigen Schädigung intramuskulärer Nervenbündel festgestellt. Die neurogene Komponente tritt im Spätstadium der Lähmungen weit hinter der muskulären Komponente zurück.
6. Die erhaltene, ungebrochene, mit den Jahren stets zunehmende Regeneration, sowie der klinische Befund an den gelähmten Muskeln, spricht für ein weitgehend intaktes peripheres Nervensystem, für eine erhaltene motorische, sowie trophische Innervation der erkrankten Muskeln. Die Sensibilität bleibt während des ganzen Krankheitsprozesses intakt.
7. Der Wirkungsmechanismus des Tokp, sowie seine Verteilung im Organismus, sowohl in der Früh- als auch in der Spätphase der Lähmungen ist unbekannt.

Literatur.

BENNET: S.afr. med. J. **23**, 371 (1930). — BLOCH: Helvet. med. Acta, Suppl. VII, Beil. z. 8 (1941). — BLOCH u. HOTTINGER: Z. Vitaminforsch. (Schwz.) **13**, 11 (1943). — BOWDEN, TURLEY and SHOEMAKER: Amer. J. publ. Health **20**, 1179 (1930). — BURLEY: J. amer. med. Assoc. **96**, 1265 (1931). — CALISSANO: Arch. Path. (Am.) **5**, 704 (1928). — CHOR and DOLKART: Arch. Path. (Am.) **27**, 497 (1939). — EINARSON u. RINGSTED: Vitamin E Mangelauswirkung auf Nervensystem und Muskulatur. Kopenhagen: Levin & Munksgard 1938. — GARDNER: J. amer. med. Assoc. **96**, 1265 (1931). — GOETTSCH and PAPPENHEIMER: J. exper. Med. (Am.) **54**, 145 (1931). — GOODALE and HUMPHREYS: J. amer. med. Assoc. **96**, 14 (1931). — GROSS u. GROSSE: Arch. exper. Path. (D.) **168**, 473 (1932). — HARRIS S.afr. med. J. **23**, 375 (1930). — HOTTINGER u. BLOCH: Helvet. chim. Acta **26**, 142 (1942). — VAN ITALLIE, HARMSMA u. VAN ESVELD: Arch. exper. Path. (D.) **165**, 84 (1932). — JETER: Zit. bei SMITH u. LILLIE. MEYENBURG, v.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von HENKE-LUBARSCH, Bd. 9/I. Berlin: Springer 1929. — MORGULIS and SPENCER: Nutrit. Abstr. a. Rev. **12**, 173 (1936). Zit. Arch. Path. (Am.) **12**, 173. — ROGERS, PAPPENHEIMER and GOETTSCH: J. exper. Med. (Am.) **54**, 167 (1931). — SCHMIDT, M. B.: Zit. bei WEGELIN. — SMITH and ELVOVE: Publ. Health Rep. (Am.) **45**, 1703 (1930); **46**, 1227 (1931). — SMITH, ELVOVE and FRAZIER: Publ. Health Rep. (Am.) **45**, 2509 (1930). — SMITH and LILLIE: Arch. Neur. (Am.) **26**, 976 (1931). — TER BRAAK u. CARRILLO: Dtsch. Z. Nervenhk. **125**, 86 (1932). — WALTHARD, B. u. K. M.: Schweiz. Z. Path. **4**, 402 (1941). — WARNER and BRINKHOUS: Amer. J. Path. **15**, 646 (1939). — WEGELIN: VII. Congr. internat. des accidents et des maladies du travail. Bruxelles 1935. — ZIMMERMANN: Zit. nach EINARSON u. RINGSTED.