

Aus dem Pathologischen Institut der Karl-Marx-Universität Leipzig
(Direktor: Professor Dr. med. habil. G. HOLLE)

Zur Morphologie, nosologischen Stellung und Pathogenese der Myatonia congenita Oppenheim und der infantilen spinalen progressiven Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann*

Von

GOTTFRIED GEILER und GABRIELE GEILER

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Februar 1962)

Trotz zahlreicher klinischer und morphologischer Untersuchungen der Myatonia congenita Oppenheim (MCO) (1900) und der progressiven spinalen Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann (WH) (1891 und 1893) finden sich noch immer erhebliche Differenzen in der Auffassung über ihre nosologische Stellung und Pathogenese. Bis heute besteht keine Übereinstimmung darüber, ob es sich wirklich um zwei selbständige Krankheitsbilder handelt oder ob beide nur unterschiedliche Verlaufsformen der gleichen frühkindlichen Myopathie mit verschiedenem zeitlichem Beginn darstellen. Da nur von einer systematischen Bearbeitung weiterer Fälle eine Klärung zu erwarten ist, scheint es uns notwendig und berechtigt, dazu die Ergebnisse eigener morphologischer Untersuchungen vorzulegen.

Material und Methode

Für die Untersuchung standen fünf Sektionsfälle zur Verfügung (drei Fälle MCO, zwei Fälle WH); bei zwei Fällen davon mußte wegen Mangel an Restmaterial auf eine systematische Aufarbeitung verzichtet werden. — Das zur histologischen Untersuchung verwendete Material umfaßt die parenchymatösen Organe, das Rückenmark, Herzmuskel, die glatte Muskulatur des Magen-Darmkanals, des Urogenitaltraktes und die Skelettmuskulatur einschließlich der Zunge und des Diaphragma.

Kasuistik

Da alle fünf Fälle morphologisch prinzipiell übereinstimmende Befunde aufweisen, sollen nur zwei davon — ein als MCO und ein als WH diagnostizierter — in der folgenden Kasuistik ausführlicher besprochen werden.

Fall 1. S.-Nr. K 446/58 — klinische Diagnose: WH.

Anamnese. Drittes Kind (Mädchen) gesunder nicht blutsverwandter Eltern. Lebhaftes Kindsbewegungen in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Bis zu 4½ Monaten normale Entwicklung, keinerlei Bewegungseinschränkung. Dann einen Tag kränzlich mit Temperaturen um 39,5°; seitdem zunehmende Erschlaffung der Glieder und Bewegungsarmut. Am Anfang des 9. Monats Klinikaufnahme wegen Pneumonie, die unter antibiotischer Therapie abheilte. — Befund zu diesem Zeitpunkt: Starke Bewegungseinschränkung (nur der Kopf wurde bewegt), Muskulatur atrophisch, hypoton. Elektrische Erregbarkeit erheblich herabgesetzt. Sehnenreflexe erloschen. — Drei Tage nach Entlassung in häusliche Pflege erneut Pneumonie mit Klinikeinweisung. Trotz Behandlung Exitus im 11. Lebensmonat. Die

* Herrn Professor HUECK zum 80. Geburtstag gewidmet.

Sektion ergab neben einer hochgradigen Atrophie der Muskulatur beider Beine eine schleimig-eitrige Tracheobronchitis mit paravertebraler dystelektatischer Bronchopneumonie und hyalinen Membranen.

Histologische Befunde

1. Rückenmark

Aufarbeitung in 24 Stufen. — Systematische Untersuchungen des Großhirns, des Kleinhirns und der Medulla oblongata wurden nicht durchgeführt. Eine Routineuntersuchung der Medulla oblongata, der Stammganglien und des Frontalhirns ergab keinen pathologischen Befund.

Vorderhörner. Zellen. Starke Verminderung der großen multipolaren Ganglienzellen (Abb. 1). Ein Teil der vorhandenen zeigt Schrumpfung und Verklumpung der Tigroidsubstanz bei oft intakten Kernen (sog. einfache Schrumpfung). Andererseits finden sich Tigrolyse, Zellschwellung und Zellauflösung. Stärkstes Ausmaß der Veränderungen cervical und lumbal. — Die mittelgroßen Ganglienzellen sind insgesamt geringer vermindert; sie zeigen entsprechende, jedoch schwächere Zellveränderungen. Die kleinen Ganglienzellen sind nicht vermindert und meist unverändert (Abb. 2). — Im unteren Lumbal- und Sacralmark ist jeweils nur das mediale Vorderhorn betroffen, das laterale zeigt histologisch hinsichtlich der Quantität und Qualität ein normales Zellbild.

Neurofibrillen. Die intracellulären Fibrillen sind schmal und dünn, oft kaum zu erkennen. In zahlreichen Zellen sind sie aufgelöst, andererseits sind sie verklumpt (besonders im mittleren und unteren Thorakalmark und im Lumbalmark). Die Achsenzylinder und Dendriten sind dünn, schmal, oft von ungleichem Kaliber; sie durchlaufen einzeln, ungebündelt die graue Substanz (Abb. 3).

Markscheiden. Überall auffallend dünn und schwach angefärbt, besonders thorakal und sacral. — Daneben als besonderer Befund in allen Segmenten wabenartige Vorderhornaufhellungen mit Fehlen der nervösen Elemente, des Myelins und netzartiger Auflockerung der Glia (Abb. 4). In diesen Herden keine Zellreste, keine Gliareaktion; auch der Nachweis mucopolysaccharidhaltiger Grundsubstanz mißlingt (PAS-, Alzianblau- und Astrablau färbung negativ).

Glia. Im Vorderhorn aller Segmente ein netzartiger Gliafaserfilz ohne wesentliche Gliazellvermehrung (Abb. 5). Schwächste Ausprägung im unteren Lumbal- und im Sacralmark.

Vorderwurzeln. Gesamteindruck. Nur im Halsmark verschmälert, in allen Segmenten stärkere interstitielle Fibrose und ausgedehnte Venektasien. Die Achsenzylinder sind zahlenmäßig erheblich vermindert, schmal und nur selten zu meist ungleich breiten Bündeln

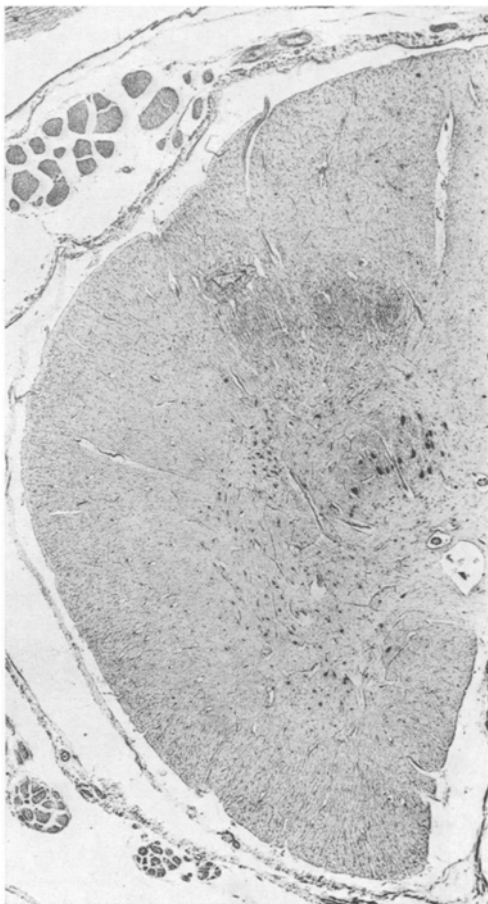


Abb. 1. S.-Nr. K 446/58. Rückenmark in Höhe von L—1. Übersicht über die Zellgruppen der rechten Seite. Erhebliche Zellarmut im motorischen Vorderhorn. Nissl. Vergr. etwa 20 ×

vereinigt. Oft erscheinen sie aufgefasert und zeigen ein ungleiches Kaliber. Sie besitzen oft nur spärlich dünne und bisweilen frakturierte *Markscheiden* (vgl. Abb. 6)¹.

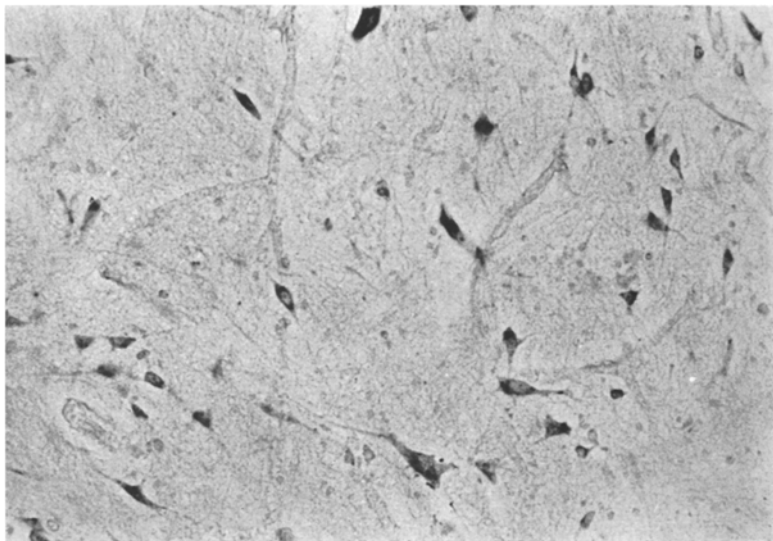


Abb. 2. Ausschnittvergrößerung von Abb. 1. Vorderhorn. Fast vollständiges Fehlen großer Ganglienzellen, teilweise Degenerationsformen der mittleren und kleinen. Nissl. Vergr. 198 ×



Abb. 3. Fall wie Abb. 1. Vorderhorn, unteres Thorakalmark. Armut an intra- und extracellulären Neurofibrillen, atrophische Fibrillen. Bielschowsky-Jabonero. Vergr. 220 ×

Hinterhörner, Hinterwurzeln, Clarkesche Säule, Mittelzone und Seitenhörner. Bis auf eine Mitbeteiligung der Seitenhornzellen in Form einer degenerativen Zellschädigung einzelner Zellen im Bereich des Thorakalmarkes kein pathologischer Befund.

¹ Da die morphologischen Befunde des WH mit denen der MCO übereinstimmen, wird bei den Veränderungen der Vorderwurzeln und der Muskulatur auf die Abb. 6—8 von Fall 2 (MCO) verwiesen.

2. Muskulatur

Quergestreifte Muskulatur. Untersucht wurden: 4., 5., 7. Interkostalmuskel, caudale, mittlere und kraniale Teile des M. erector trunci, M. quadriceps femoris, M. tibialis anterior,

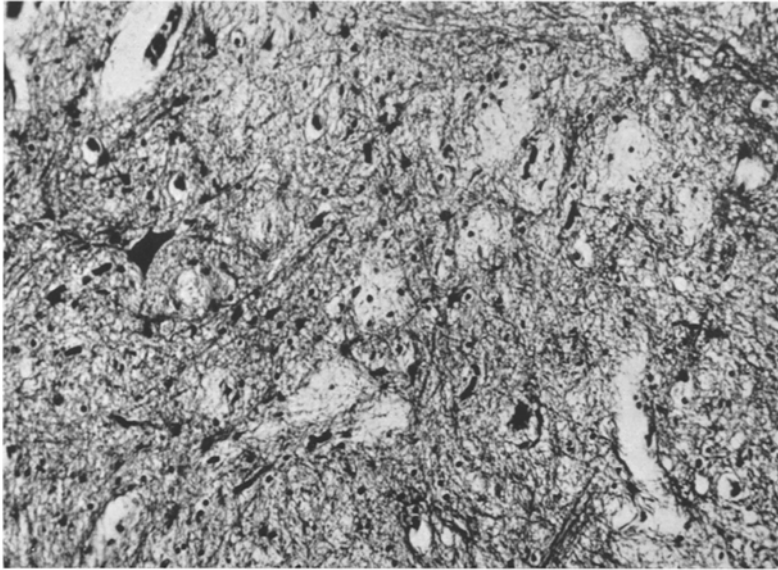


Abb. 4. Fall wie Abb. 1. Vorderhorn in Höhe von S—1. Wabenartige Aufhellungen (leere Zellbetten). Spielmeier. Vergr. 198 ×

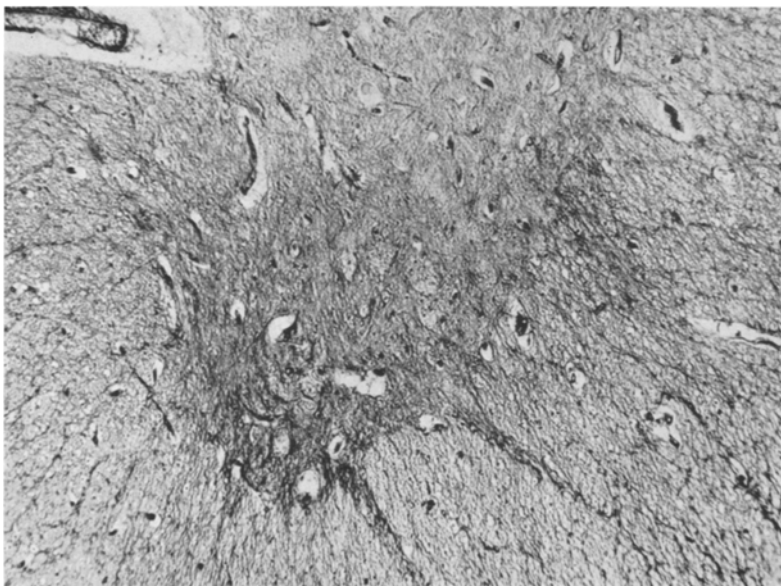


Abb. 5. Fall wie Abb. 1. Vorderhorn in Höhe von L—1. Deutliche fasrige Gliose. Kanzler. Vergr. 220 ×

tiefe Oberschenkelmuskulatur, Zunge, Diaphragma. Alle untersuchten Muskeln sind schwer verändert. Das Bild wird beherrscht durch unterschiedlich breite Bündel stark verschmälter Fasern, zwischen denen oft nur einzelne, selten zu Bündeln vereinigte normale Fasern

liegen. Die verschmälerten Fasern zeigen erhaltene Quer- und Längsstreifung, eine Herabsetzung der Anfärbbarkeit, eine etwa gleiche Kernzahl wie die normalen Fasern und keine degenerative Verfettung (vgl. Abb. 7). Dagegen findet sich zum Teil eine erhebliche interstitielle Lipomatose (besonders M. quadriceps femoris), eine mäßige interstitielle Fibrose und ganz vereinzelt herdförmig ein perivasculäres, vernarbendes, jugendliches Granulationsgewebe aus Fibrocyten und Lymphocyten.

Neurale Endformationen. Die intramuskulären Achsenzylinder sind erheblich vermindert. Die Fibrillen sind dünn, mangelhaft gebündelt, aufgefasert, stark gewellt und zum Teil fraktioniert. Sie laufen aus in mangelhaft ausgebildete Endplatten. Die Aufgliederung in ein neurofibrilläres Netzwerk fehlt, so daß die Achsenzylinder meist isoliert ohne Endösen oder in auffallend großen kompakten Knoten oder Knäueln enden (vgl. Abb. 8). Normale Endplatten sind nur an den spärlichen, normal breiten Muskelfasern vorhanden. Stärkste Veränderungen: M. quadriceps femoris, obere Teile des M. erector trunci, 7. Interkostalmuskel.

Diaphragma und Zunge sind unverändert, an der *glatten Muskulatur* (Magen-Darmkanal, Uro-Genitaltrakt) und am *Herzen* kein pathologischer Befund.

Fall 2. S.-Nr. K 348/58 — klinische Diagnose: MCO.

Anamnese. Drittes Kind (Mädchen) gesunder blutsverwandter Eltern. Ein älteres Geschwisterkind ist im Alter von $3\frac{1}{2}$ Monaten an einer MCO mit Pneumonie verstorben (s. Fall 3). Im Alter von 3 Monaten stationäre Behandlung wegen abscedierender Pneumonie. Dabei fielen Bewegungsarmut und Schaffheit der Extremitäten auf, das Unvermögen, in Bauchlage den Kopf zu halten, das Fehlen der Sehnenreflexe an Armen und Beinen und eine Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit bei faradischer Untersuchung der Skelettmuskulatur, so daß die Diagnose einer MCO gestellt wurde. Nach vorübergehender Heilung der Pneumonie und Entlassung in häusliche Pflege Wiederaufnahme mit Pneumonierezidiv, dem der Säugling im Alter von 6 Monaten und 24 Tagen erlag.

Eine von uns durchgeführte nachträgliche Befragung der Mutter ergab, daß sie während der Schwangerschaft nur wenig Kindsbewegungen gespürt habe, daß der Säugling bis zur ersten Klinikaufnahme jedoch kräftig geschrien und keine Bewegungsarmut gezeigt habe; eine glaubhafte Aussage, wenn man bedenkt, daß der Mutter die myatonischen Veränderungen ihres ersten Kindes schon nach 14 Lebenstagen aufgefallen waren.

Die *Sektion* ergab makroskopisch am Hirn, Rückenmark und der Muskulatur keinen auffälligen Befund, zeigte jedoch eine schwere konfluierende eitrige Bronchopneumonie beider Lungen mit chronisch fortdauernder Pleuritis und einem vikariierenden Emphysem der nichtbetroffenen Lungenanteile.

Histologische Befunde

1. Rückenmark

Aufarbeitung in 35 Stufen. Eine Untersuchung des Hirns, des Kleinhirns und der Medulla oblongata erfolgte nicht.

Vorderhörner. Zellen. Starke Armut an großen motorischen Ganglienzellen. Die vorhandenen sind meist geschrumpft, die Tigroidsubstanz verwaschen oder verklumpt. Kerne und Nucleoli meist intakt (sog. einfache Schrumpfung). Andererseits findet man, allerdings seltener, auch Tigrolysen mit Zellschwellung bis zur Zellauflösung. Stärkstes Ausmaß der Veränderungen: mittleres und unteres Halsmark, Lumbalmark, Sacralmark. — Die Ganglienzellen mittlerer Größe sind nur gering vermindert, am stärksten noch im mittleren und unteren Halsmark. Die Zellveränderungen entsprechen denen der großen Ganglienzellen, sind jedoch viel seltener und schwächer. Die kleinen Ganglienzellen sind kaum vermindert, bisweilen fehlt die Nissl-Substanz, selten finden sich Kernschwellungen.

Neurofibrillen. Die intracellulären Neurofibrillen sind fast nur an den großen motorischen Ganglienzellen darstellbar, sie sind im Vergleich zum Seitenhorn und zur Clarkeschen Säule sehr schmal und dünn, in den schwerer degenerativ veränderten Zellen fehlen sie oder sind verklumpt. — Die Dendriten sind schmal und dünn, aber nicht geschlängelt, verdickt oder verkürzt. — Die Achsenzylinder ebenfalls stark verdünnt, fadenförmig, isoliert und innerhalb der Substantia grisea fast nie gebündelt. Nur in den drei unteren Sacralsegmenten normales Verhalten der Neuriten.

Markscheiden. Überall im Vorderhorn und beim Durchtritt durch die Vorderstränge dünn, reduziert und auffallend hell. Daneben wie in Fall 1 in allen Segmenten wabenartige Vorderhornaufhellungen mit Fehlen der nervösen Elemente, des Myelins und netzartiger Auflockerung der Glia.

Glia. Keine Vermehrung der Gliazellen, wohl aber in den Vorderhörnern aller Segmente in etwa gleicher Stärke ein erheblicher netzartiger Gliafaserfilz.

Vorderwurzeln. *Gesamteindruck.* Schon makroskopisch erkennbare Verschmälерung der Vorderwurzeln im Vergleich zu den Hinterwurzeln. Histologisch fällt eine stärkere Fibrose aller Abschnitte auf. Durch zahlreiche ebenfalls in allen Segmenten zu findende Venektasien

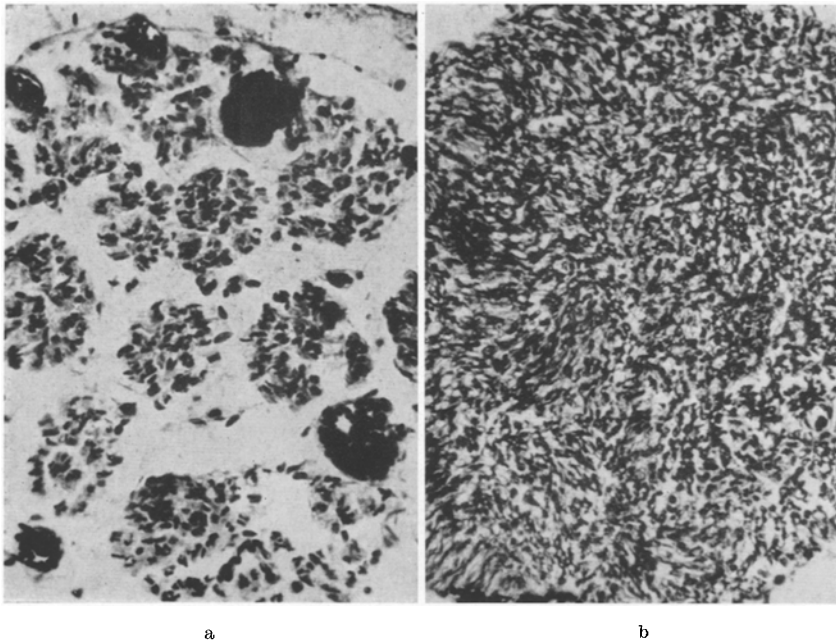


Abb. 6. S.-Nr. K 348/58. Vorderwurzel (a) und Hinterwurzel (b) in Höhe von S—1. Auflockerung der atrophischen Vorderwurzel mit erheblicher Rarefizierung der nervösen Substanz (Myelinarmut). Daneben deutliche Venektasien. Spielmeier. Vergr. 220 ×

wirken die Vorderwurzeln trotz des vermehrten Bindegewebes nicht fest, sondern eher aufgelockert.

Die Neurofibrillen sind stark vermindert, schmal und weisen Kaliberschwankungen auf. Sie sind schwach gefärbt und zu ungleichen Bündeln vereinigt, ohne feste Umscheidung, so daß der Eindruck einer Auffaserung besteht.

Die *Markscheiden* sind entsprechend der Neurofibrillenbefunde stark vermindert, besonders im unteren Dorsal- und Lumbalmark, oft sind sie verschmälert und schwächer angefärbt als in den Hinterwurzeln (Abb. 6).

Hinterhörner, Hinterwurzeln, Clarkesche Säule, Mittelzone und Seitenhörner. Veränderungen an den Hinterhörnern und Hinterwurzeln sind nicht festzustellen, auch die Zellen der Clarkeschen Säule und der Mittelzone sind intakt, während an den Seitenhornzellen im oberen Cervical- und Thorakalmark und im 1. Sacralsegment etwa gleichartige Affektionen wie in den Vorderhörnern, jedoch von schwächerer Ausprägung zu beobachten sind.

2. Muskulatur

Quergestreifte Muskulatur. Untersucht wurden: 4., 5., 7. Interkostalmuskel, M. quadriceps femoris, tiefe dorsale Oberschenkelmuskulatur, alle am Femurkopf und den Trochanteren ansetzenden Muskeln, M. sternocleidomastoideus, Zunge, Diaphragma. — Das Bild

wird beherrscht durch das Nebeneinander normaler Muskelbündel und solcher mit stark verschmälerten Fasern. In den am stärksten befallenen Muskeln (7. Intercostalmuskel, M. quadriceps femoris) sind inmitten der pathologischen Fasern nur noch einzelne, selten jedoch isoliert liegende Fasern ohne Bündelung anzutreffen, umgekehrt in den schwach befallenen Muskeln einzelne pathologische Bündel inmitten normaler. Die Färbbarkeit der schmalen Fasern ist generell herabgesetzt, die Querstreifung und Aufteilung in Längsfibrillen jedoch überall an normalen und pathologischen Fasern erhalten (Abb. 7). Zahl, Form und Größe der Zellkerne der schmalen Fasern stimmen mit denen der breiten überein. Die Kernvermehrung der schmalen Fasern ist nur eine scheinbare, sie wird aus der dichteren Lage der schmalen Fasern vorgetäuscht. Fetteinlagerungen in die Muskelfasern im Sinne

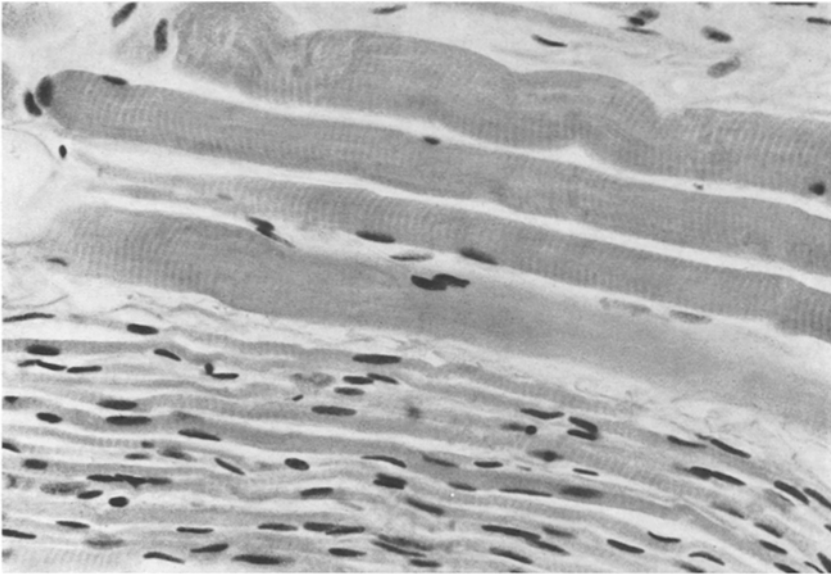


Abb. 7. Fall wie Abb. 6. Tiefe Oberschenkelmuskulatur mit Felderung in Bündel breiter und schmaler Fasern. Querstreifung erhalten. H.-E. Vergr. 440 ×

einer degenerativen Verfettung finden sich nicht, wohl aber eine unterschiedlich starke, insgesamt jedoch mäßige interstitielle Lipomatose und Fibrose im Bereich der schmalen Fasern (besonders in den Oberschenkelmuskeln). Keine Gefäßveränderungen, nur ganz vereinzelt perivascular ein umschriebenes narbenbildendes Granulationsgewebe aus Fibrocyten, Lymphocyten und einzelnen Leukocyten.

Neurale Endformationen. Die spärlichen intramuskulären Achsenzyylinder sind dünn, faserarm, stark gewellt und bilden nur sehr mangelhafte und atypische Endformationen. Nur an den breiten Fasern sind normale motorische Endplatten anzutreffen. In den schmalen fehlt die Ausbildung des hirschgeweihartigen neurofibrillären Netzwerkes; statt dessen enden die Fasern meist isoliert, sind fraktioniert oder laufen aus in angeschwollenen kompakten Endösen (Abb. 8). Die Endplattenveränderungen sind in allen befallenen Muskeln anzutreffen, am stärksten in den Beinmuskeln. Von den nicht vom Rückenmark innervierten Muskeln ist der M. sternocleidomastoideus betroffen (N. accessorius), die Zunge ist frei.

An der in gleicher Weise untersuchten *glatten Muskulatur* (Magen-Darmkanal, Urogenitaltrakt) und am Herzen fand sich kein pathologischer Befund.

Fall 3. S.-Nr. 1395/55 — klinische Diagnose: MCO.

Anamnese und klinischer Befund. 1. Kind (Knabe) blutsverwandter Eltern (s. Fall 2). Von der 3. Lebenswoche an Bewegungsarmut, zuerst an den Armen, später an den Beinen. — Deutliche Muskelhypotonie, geringe Muskelatrophie, fehlende Sehnenreflexe, nur geringe elektrische Erregbarkeit bei galvanischer Reizung. Exitus mit 3½ Monaten.

Die *Sektion* ergibt eine doppelseitige Pneumonie und bestätigt die Myatonie.

Die *histologische Untersuchung* zeigt entsprechende Befunde wie Fall 1 und 2. Die Befunde sind besonders ausgeprägt. Die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarkes sind hochgradig vermindert. Eine systematische Aufarbeitung des Falles war wegen Mangel an Restmaterial nicht möglich. Eine zusätzliche Untersuchung am Truncus sympathicus und dem Endokrinium ergab keinen pathologischen Befund.

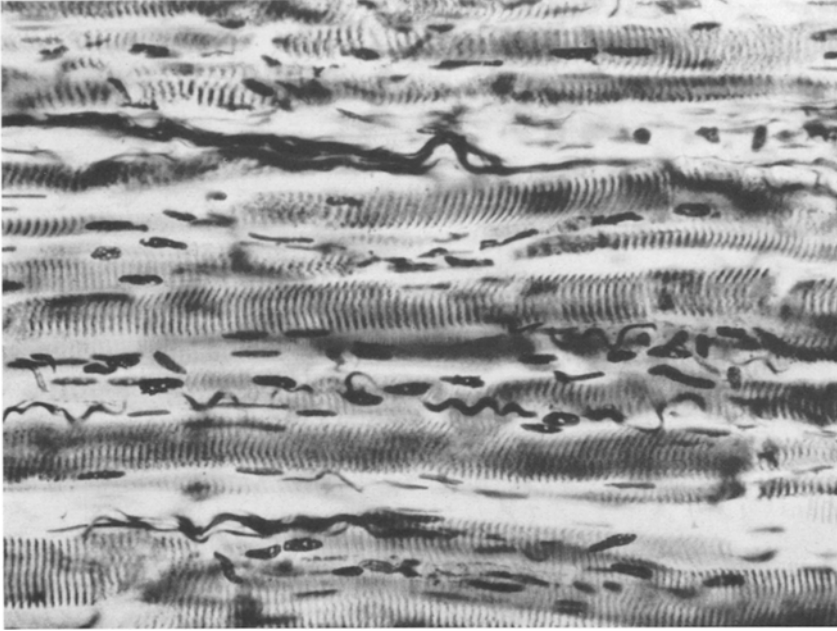


Abb. 3. Fall wie Abb. 6. M. sternocleidomastoideus. Typische Veränderungen der neuralen Endaufzweigungen: Verminderung und Wellung der Achsenzyylinder mit Kaliberschwankungen, fehlende Ausbildung normaler Endplatten, die Fibrillen sind fraktioniert und enden isoliert oder in kompakt angeschwollenen Endösen. Ramon y Cajal. Vergr. 440 ×

Fall 4. S.-Nr. K 772/61 — klinische Diagnose: MCO.

Anamnese und klinischer Befund. 3. Kind (Mädchen) gesunder Eltern. Seit Geburt Bewegungsarmut der Beine. Bald Hinzutreten von Muskelatrophien und Hypotonien. Fehlen der Sehnenreflexe und der elektrischen Erregbarkeit. Exitus mit 4 Monaten.

Bei der *Sektion* findet sich eine Pneumonie sowie eine spinale Muskelatrophie, die *histologisch* in typischer Weise die bei Fall 1 und 2 dargestellten Befunde am Rückenmark und der Skelettmuskulatur aufweist. Die Veränderungen sind im Lumbalmark am stärksten. — Ein Interkostalmuskel fällt durch eine herdförmige chronisch-granulierende interstitielle Myositis auf, die bei den übrigen Muskeln (Halsmuskulatur, M. psoas, Oberschenkelmuskulatur) in Übereinstimmung mit den anderen Fällen fehlt.

Fall 5. S.-Nr. 1080/56 — klinische Diagnose: WH.

Anamnese und klinischer Befund. 2. Kind (Mädchen) gesunder Eltern. In den ersten 5 Lebensmonaten normale Entwicklung. Vom 6. Monat an zunehmende Bewegungseinschränkung der Beine mit Hypotonie, Muskelatrophie, Fehlen der Sehnenreflexe und der elektrischen Erregbarkeit. Tod im 18. Lebensmonat.

Die *Sektion* bestätigt die Pneumonie und die progressive spinale Muskelatrophie, die mit stärkerer Atrophie und Lipomatose der Bauch- und Beinmuskulatur einhergeht. Die *histologischen Untersuchungen* stimmen auch hier mit Fall 1 und 2 überein, so daß auf eine gesonderte Darstellung verzichtet wird.

Diskussion

Aus der Kasuistik wird deutlich, daß die fünf eigenen Fälle ungeachtet der klinischen Diagnose MCO oder WH prinzipiell gleichartige Befunde aufweisen. Sie sollen darum gemeinsam besprochen werden.

Morphologie

1. Rückenmark mit Vorderwurzeln

Zellveränderungen. In Übereinstimmung mit entsprechenden Angaben der Literatur finden sich regelmäßig die eindrucksvollsten Veränderungen im Vorderhorn (BIELSCHOWSKY 1929, FRIEDRICH 1957, PETERS 1959, ESSBACH 1961).

Über Ausnahmen berichten SILBERBERG (1929) und BRANDT (1950), die bei typischem Muskelbefund in Einzelfällen ein intaktes Rückenmark beschreiben. CH'ENG und HU (1936) bezeichnen *diese* Fälle als MCO und leiten daraus die Differentialdiagnose zwischen MCO und WH ab.

Am auffälligsten ist die Verminderung der großen motorischen Ganglienzellen. Die Zahl der mittleren und kleinen ist nur wenig verringert (s. Abb. 1 und 2). Das Ausmaß der Zellverminderung ist segmental verschieden, es gibt einen Hinweis für die Schwere der Veränderungen zugehöriger Muskelgruppen. In einigen Segmenten fehlen die großen Ganglienzellen völlig. Von den erhaltenen großen Ganglienzellen ist der kleinste Teil normal, die Mehrzahl zeigt degenerative Zellschäden: Verklumpung der Tigroidsubstanz, einfache Schrumpfung, Tigrolyse, Zellschwellung und Zellauflösung. Davon ist auch ein Teil der kleinen und mittleren Ganglienzellen betroffen. Primär gereizte Zellen, die als axonale Reaktion im Gefolge einer primären Muskelschädigung auftreten, fanden wir im Gegensatz zu KARLSTRÖM und WOHLFART (1939) und VOLLAND und CUYPERS (1949) nur ausnahmsweise, ein für die Pathogenese bedeutungsvoller Befund.

Neurofibrillenveränderungen. Die wenigen erhaltenen großen motorischen Ganglienzellen der Vorderhörner zeigen intracellulär bei etwa normaler Zahl der Fibrillen deutlich atrophische verschmälerte Formen. In den schwerer degenerativ geschädigten Zellen sind sie teilweise aufgelöst, anderenteils verklumpt. Extracellulär fällt neben einer gleichartigen Atrophie auch noch eine numerische auf, die sich in einer erheblichen Rarefizierung der Achsenzyylinder äußert (s. Abb. 3). Dies gilt in gleicher Weise für die Vorderwurzeln, woraus eine allgemeine Atrophie der Vorderwurzeln resultiert. Anstelle der üblicherweise dichten Lagerung der Fibrillenbündel in den Vorderwurzeln fällt deren schwammartige Auflockerung auf, ein Eindruck, der durch kavernomähnliche Venektasien und eine unterschiedlich starke Fibrose betont wird. — Die Dendriten sind in Übereinstimmung mit dem Zellmangel vermindert, die erhaltenen aber sind oft ohne stärkere Veränderungen.

Entsprechende Befunde an den Zellen der Hinterhörner, der Mittelzone und der Clarkeschen Säulen sind nicht nachzuweisen, wogegen die Seitenhörner in gleicher, wenn auch viel schwächerer Weise in einzelnen Segmenten betroffen sind.

Markscheidenveränderungen. Die Markscheiden im Vorderhorn und an jenen Fibrillenabschnitten, die die Vorderstränge durchlaufen, sind in allen erkrankten Segmenten atrophisch; dies gilt in gleicher Weise für die Vorderwurzeln (s. Abb. 6). Die bisweilen vorhandene Fraktionierung weist auf zusätzliche degenerative Schäden hin.

Bei allen Färbungen sichtbar, im Markscheidenpräparat am eindrucksvollsten, sind wabenartige Aufhellungen, die bisher nur EPSTEIN (1949) als „leere Zellbetten“ beschrieb. Sie sind auch in Abbildungen von RADERMECKER (1951) zu erkennen, ohne daß der Autor sie jedoch beschreibt und deutet. Bei uns finden sie sich regelmäßig in allen Fällen und in nahezu allen Segmenten. Das völlige Fehlen einer Gliaproliferation, die reizlose Eingliederung in die Umgebung, der nie erbrachte Nachweis cellulärer oder fasriger Zerfallsprodukte und das Fehlen einer Abraumreaktion sprechen in hohem Maße dafür, daß es sich hierbei um dysgenetische Bildungen handelt und eine Entstehung auf dem Boden atrophischer und degenerativer Schäden kaum in Frage kommt (s. Abb. 4).

Gliaveränderungen. Im Gegensatz zu zahlreichen Autoren (STROOSS 1928, KAHR 1933, VOLLAND und CUYPERS 1949) fanden wir keine wesentliche Gliazellvermehrung, jedoch in den Vorderhörnern eine erhebliche Faservermehrung mit Ausbildung eines dichten Gliafasernetzes (s. Abb. 5).

2. Muskulatur

Die pathologischen Veränderungen der Muskulatur betreffen *ausschließlich die Skelettmuskulatur*. Die glatte Muskulatur und der Herzmuskel weisen normale Verhältnisse auf. Die Schwere der Muskelveränderungen steht in direktem Verhältnis zur Schwere der Veränderungen der zum jeweiligen Muskel gehörigen Rückenmarksegmente. Die oft schon makroskopisch wahrnehmbare Muskelatrophie — selten findet sich eine lipomatöse Pseudohypertrophie — äußert sich histologisch darin, daß innerhalb des gleichen Muskels Bündel schmaler, atrophischer und normaler Muskelfibrillen vorkommen (s. Abb. 7). Entgegen der Meinung vieler Untersucher läßt sich bei geeigneter Technik (besonders Versilberungsmethoden und Azanfärbung) eine Quer- und Längsstreifung auch in den schmalen Muskelbündeln nahezu regelmäßig nachweisen. Die von mehreren Autoren angegebene Kernvermehrung in den schmalen Fasern kommt nicht regelmäßig vor. Bei unseren Fällen ist sie nicht eindrucksvoll und meist nur eine scheinbare. Sie erklärt sich daraus, daß in der gleichen Flächeneinheit 3—4mal so viele schmale Fasern wie normale liegen. Bei Auszählung der Kernzahl der Einzelfasern ergeben sich bei den schmalen und breiten Fasern dagegen etwa gleiche Werte. Mit stäbchenförmigen Kernen gefüllte Sarkolemmschläuche, wie sie VOLLAND und CUYPERS (1949) sahen und wie sie z. B. bei der Arthrogryposis multiplex beobachtet werden (BUCHHOLZ 1956, BANKER u. Mitarb. 1957) fanden wir nicht. — Die genannten Muskelbefunde stehen in unmittelbarem genetischen Zusammenhang mit der mangelhaften Ausbildung der nervalen Endformationen. Diese weisen im Bereich der motorischen Endplatten anstelle typischer neurofibrillärer Netzwerke und Endösen isoliert endende, oft fraktionierte Fasern mit angeschwollenen und kompakten Endösen auf (s. Abb. 8). STÖHR (1928) gibt solche Befunde unabhängig von der MCO und dem WH als Degenerationsformen an. In Zusammenhang mit den Befunden am motorischen Vorderhorn dürfte dies für einen Teil der Endplattenveränderungen zutreffen, wogegen andere auf eine spinal bedingte, primär mangelhafte Entwicklung zurückzuführen sind. Welche Endplattenveränderungen im einzelnen diesen beiden Möglichkeiten entsprechen, ist morphologisch kaum zu entscheiden. Immer jedoch sind die Endplattenveränderungen sekundärer Natur (FALIN

u. Mitarb. 1941). Das Verteilungsmuster der Zellausfälle in den einzelnen Rückenmarksegmenten spiegelt sich dabei in der Peripherie in der eigentümlichen Feldaureng der Skelettmuskeln durch das Nebeneinander schmaler und breiter Muskelfaserbündel wider (v. MEYENBURG 1929). Nur sehr selten sieht man herdförmige Myolysen (in Fall 1 und 4 unseres Untersuchungsmaterials je in einem Interkostalmuskel) mit reparativer Entzündung. Eine interstitielle Fibrose mäßigen Grades und eine interstitielle Lipomatose sind öfter vorhanden, wogegen degenerative Verfettungen fehlen.

Ein *zusammenfassender Vergleich der Morphologie* unserer fünf Fälle ergibt ungeachtet der klinischen Diagnose MCO oder WH eine prinzipielle Übereinstimmung aller Befunde am Rückenmark, an den Vorderwurzeln, den Endplatten und der Muskulatur. Die wenigen vorhandenen Unterschiede sind niemals prinzipieller Art, sondern nur Ausdruck verschiedener Schweregrade. Auch bei Berücksichtigung der Tatsache, daß die Reaktionsfähigkeit des Rückenmarkes und der Muskulatur beschränkt ist, muß darum festgestellt werden, daß *pathologisch-anatomisch eine Unterscheidung der MCO und des WH nicht möglich ist*. Die für den WH immer wieder geltend gemachte Progression, deren morphologisches Äquivalent das Auftreten rezidivierender degenerativer Zellschäden im Vorderhorn darstellt, ist pathologisch-anatomisch in gleicher Weise bei den als MCO diagnostizierten Fällen nachzuweisen und erlaubt somit keine Differenzierung. Wenn man nicht wie VOLLAND und CUYPERS (1949) die Existenz von Mischformen als häufigste Erscheinung der MCO und des WH betrachtet, besteht pathologisch-anatomisch keine Veranlassung, die beiden Krankheitsbilder zu trennen. Die von einigen Autoren angestrebte Auffassung, daß es sich bei der MCO um ein dysgenetisches und beim WH um ein degeneratives Leiden handelt, ist nicht gerechtfertigt. Vielmehr glauben wir, daß es sich um eine *gleichartige Erkrankung mit leichteren und schwereren Verlaufsformen und verschiedenem zeitlichem Beginn handelt*.

Dafür lassen sich auch *klinische Befunde* geltend machen. Als Unterscheidungsmerkmal der MCO und des WH werden besonders der kongenitale Beginn und die Besserungsfähigkeit bei MCO sowie der spätere Beginn und die Progredienz beim WH gewertet.

EGER und OHR (1942) erklären dies damit, daß bei der MCO die Zelldegeneration so früh einsetzt, daß die Zellen erholungsfähig sind bzw. ein Ausgleich durch gesunde erfolgt, während beim WH die Ganglienzellen später befallen werden, der Zellerfall eine stärkere Progredienz besitzt und die Regenerationskraft geringer ist. Daß diese Annahme unseren Befunden nicht entspricht, wurde dargestellt.

Unserer Meinung nach läßt sich eine Differenzierung der beiden Krankheitsbilder auf Grund des Manifestationsalters nicht aufrechterhalten, weil mit Ausnahme jener Fälle, die unmittelbar post partum in Erscheinung treten und damit bereits intrauterin vorgelegen haben müssen (Armut an Kindsbewegungen), sich die Krankheit bei vielen auch als MCO diagnostizierten Fällen erst in den ersten Lebenswochen oder Monaten nach vorangegangener unauffälliger Entwicklung manifestiert (vgl. Fall 2 und 3 der Kasuistik, Geschwisterkinder mit MCO, Manifestationsalter einmal 3. Monat, das andere Mal 2. Woche). Jede zeitliche Unterscheidung (Manifestationsalter in den ersten Wochen MCO, später WH) bleibt darum eine willkürliche. Dies wird um so deutlicher, wenn man bedenkt, daß Autoren, die für die Trennung der Krankheitsbilder ein-

treten, darauf hinweisen, daß kongenitale Fälle von WH vorkommen (BRANDT 1950, FRIEDRICH 1957). Auch eine Unterscheidung nach der Prognose ist nicht gerechtfertigt. Von OEHME (1960) existiert aus jüngster Zeit eine Sammlung 229 katamnestic beobachteter Fälle, aus der die außerordentlich schlechte Prognose des WH und der MCO deutlich wird, eine Tatsache, auf die schon LOOFT (1931) aufmerksam gemacht hat. OEHME weist darauf hin, daß sich in keinem gesicherten MCO-Fall eine Besserung ergab. Wo solche beschrieben werden, dürfte es sich eher um eine „idiopathische Muskelhypotonie“ gehandelt haben, bei der im Gegensatz zur MCO aber die Sehnenreflexe erhalten sind.

Da auch die Lokalisation der Paresen sowie Grad und Ausbildung der Atrophien keine Differenzen aufweisen, *muß auch vom klinischen Bild her angenommen werden, daß MCO und WH nur unterschiedliche Spielarten der gleichen Krankheit darstellen.*

Die elektrische Entartungsreaktion, die differentialdiagnostisch bei positivem Ausfall zugunsten des WH verwertet wird (BECKER 1953), erlaubt keine sichere Trennung der beiden Krankheitsbilder, da sie auch bei MCO-Fällen positiv ausfallen kann (DE LANGE 1937, WOHLFART 1946).

Pathogenese

Unter Hinweis auf die Ausführungen über die morphologischen Veränderungen der Skelettmuskulatur, deren Abhängigkeit von den pathologischen Veränderungen des peripheren motorischen Neurons wir erörtert haben, kann zunächst festgestellt werden, daß es sich bei der MCO und dem WH nicht um eine primär myogene, sondern *neurogene (spinale) Erkrankung handelt*. Das Verteilungsmuster der pathologischen Muskelfaserbündel mit der Felderung in dicke und dünne Faserbündel, die Art des morphologischen Muskelbefundes (schmale Fasern mit erhaltener Quer- und Längsstreifung ohne Muskelnekrosen) sprechen im Zusammenhang mit den Veränderungen an den motorischen Endplatten und dem fast regelmäßigen Fehlen retrograder Zellveränderungen im motorischen Vorderhorn in diesem Sinn. — Es sollte dies auch in der Krankheitsbenennung seinen Niederschlag finden, wobei unserer Meinung nach in Übereinstimmung mit LOOFT (1931) sowie KARLSTRÖM und WOHLFART (1939) die bisher allein für den WH übliche Bezeichnung „infantile progressive spinale Muskelatrophie“ (IPSM) für beide Formen gemeinsam verwendet werden sollte. Im Einzelfall kann durch Hinzufügen der kongenitale Charakter ausgedrückt werden.

Die zweite im Zusammenhang mit der Pathogenese zu erörternde Frage, ob es sich bei der IPSM um ein dysgenetisches oder degeneratives Leiden handelt, wird sehr unterschiedlich beantwortet (Literatur bei FRIEDRICH 1957 und ZARTMANN 1960).

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß gewissen Merkmalen für eine Entwicklungshemmung nicht minder solche einer degenerativen Schädigung gegenüberstehen. Als Hinweis für eine Dysgenese fehlt in den Vorderhörnern des Rückenmarkes eine Einteilung in Zellgruppen. Die in allen Fällen nachweisbaren wabenartigen Aufhellungen (leere Zellbetten EPSTEINs) sprechen im gleichen Sinn, ebenso die von anderen Autoren beobachteten Merkmale wie Heterotopien, embryologische Retardationen des Gehirns und Rückenmarks mit tiefen Sulci und Polygyrien. — Degenerative Schädigungen finden sich, wie wir dargestellt haben, bei den MCO- und WH-Fällen an allen Anteilen des peripheren

motorischen Neurons. Im Zusammenhang damit ist die reaktive Gliafaserverwucherung in den Vorderhörnern und die von Venektasien begleitete Fibrose der Vorderwurzeln zu nennen. — Unter Berücksichtigung dieser Befunde drängt sich somit die Vorstellung auf, daß bei der IPSM auf dem Boden einer Entwicklungshemmung der motorischen Vorderhornzellen, die deren Quantität und Qualität betrifft, degenerative Schäden zur Auswirkung kommen, über deren Ursache das morphologische Bild keinen Aufschluß gibt. Immerhin läßt sich nach unseren Untersuchungen eine entzündliche und vasculäre Genese ausschließen. Auffällig bleibt die schon von anderen beobachtete Tatsache, daß die IPSM häufig erst im Anschluß an einen Infekt manifest wird (in drei von unseren fünf Fällen). Möglicherweise erfolgt hierdurch eine toxische Schädigung anlagemäßig minderwertiger Ganglienzellen. Letztlich bleibt jedoch die Ätiologie ungeklärt. Auf den hereditären Charakter der Erkrankung wird von zahlreichen Autoren hingewiesen. Im eigenen Untersuchungsmaterial erfährt diese Tatsache durch die Erkrankung zweier Geschwisterkinder eine Bestätigung. Daß sich hinter einzelnen Fällen von IPSM die seltene neuromuskuläre Form der Glykogenspeicherkrankheit verbirgt, muß differentialdiagnostisch in jedem Fall berücksichtigt werden.

Zusammenfassung

Die Untersuchung von fünf frühkindlichen Myopathien, von denen drei unter der klinischen Diagnose einer Myotonia congenita Oppenheim (MCO) und zwei unter der Diagnose einer progressiven spinalen Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann (WH) zur Sektion kamen, ergab sowohl bei den MCO- wie bei den WH-Fällen übereinstimmend dysgenetische und degenerative Veränderungen an den motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarkes, den Vorderwurzeln, den intramuskulären Endorganen und den Skelettmuskeln, wogegen vasculäre und entzündliche vermißt werden. MCO und WH werden daher und bei Berücksichtigung der klinischen Befunde nicht als zwei differente nosologische Einheiten aufgefaßt, sondern als unterschiedliche Verlaufsformen einer einheitlichen „infantilen spinalen progressiven Muskelatrophie“ mit verschiedenem zeitlichen Beginn.

Summary

An autopsy study of five early childhood myopathies was made; in three the clinical diagnosis was myotonia congenita Oppenheim (MCO), and in two it was progressive spinal muscular atrophy (WH). In all five patients there were corresponding dysgenetic and degenerative changes of the motor anterior horn cells of the spinal cord, of the anterior roots, of the intramuscular endorgans, and of the skeletal muscles, whereas vascular and inflammatory changes were absent. MCO and WH are conceived, therefore, not as two different nosologic entities, but as different forms of a single “infantile spinal progressive muscular atrophy” with different ages of onset of a primary neurogenic myopathy.

Literatur

- BANKER, B. Q., M. VICTOR and D. R. ADAMS: Arthrogryposis multiplex due to congenital muscular dystrophy. *Brain* **80**, 319 (1957).
 BECKER, P. E.: Myotonia congenita. In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. V/2. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
 BIELSCHOWSKY, M.: Über Myotonia congenita. *J. Psychol.* **38**, 199 (1929).
 BRANDT, S.: Über congenitale und infantile Amyotonie. *Nord. Med.* **29**, 665 (1946).

- BRANDT, S., u. WERDNIG-HOFFMANN'S infantile progressive muscular atrophy. Copenhagen: Einar Munksgaard 1950.
- BUCHHOLZ, W.: Myodystrophia foetalis deformans arthrogrypotica. Zbl. allg. Path. path. Anat. **95**, 417 (1956).
- CH'ENG, Y. L., and C. H. HU: Infantile spinal progressive muscular atrophy. China med. J. **1**, 106 (1936).
- EGER, W., u. A. OHR: Ein Beitrag zur Myatonia congenita Oppenheim. Arch. Kinderheilk. **127**, 1, 77 (1942).
- EPSTEIN, J. A.: Amyotonia congenita. J. Mt. Sinai Hosp. **16**, 149 (1949/50).
- ESSBACH, H.: Paidopathologie. Leipzig: VEB Thieme 1961.
- FALIN, L. J., u. K. F. KANAREJKIN: Histopathologie der motorischen Nervenendigungen bei Myopathie und einigen verwandten Erkrankungen. Virchows Arch. path. Anat. **307**, 523 (1941).
- FRIEDRICH, G.: Die chronischen progressiven spinalen Muskelatrophien. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/1—A. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- HOFFMANN, J.: Über eine chronische und spinale Muskelatrophie im Kindesalter auf familiärer Basis. Dtsch. Z. Nervenheilk. **4**, 427 (1893).
- KAHR, S.: Zur Pathologie der Myatonia congenita. Arb. neurol. Inst. Univ. Wien **35**, 29 (1933).
- KARLSTRÖM, F., u. G. WOHLFART: Klinische und histopathologische Studien über infantile spinale Muskelatrophie (Oppenheimsche und Werdnig-Hoffmannsche Krankheit). Acta psychiat. (Kbh.) **14**, 453 (1939).
- LANGE, C. DE: Studien über angeborene Lähmungen bzw. angeborene Hypotonie. Acta paediat. (Upsala) **20**, 1 (1937).
- LOOFT, C.: Die Werdnig-Hoffmann-Krankheit, infantile progressive Muskelatrophie, Myatonia congenita Oppenheim. Ref. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **60**, 462 (1931).
- MEYENBURG, H. v.: Muskelatrophie. In Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie, Bd. IX/1. Berlin: Springer 1929.
- OEHME, J.: Periphere angeborene Lähmungszustände. In: Die Prognose chronischer Erkrankungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
- OPPENHEIM, H.: Über allgemeine und lokalisierte Atonie der Muskulatur (Myatonie) im frühen Kindesalter. Mschr. Psychiat. Neurol. **8**, 232 (1900).
- PETERS, G.: Die anatomischen Veränderungen bei den degenerativen Erkrankungen des Nervensystems und den Psychosen. In Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. III, S. 575. Berlin: W. de Gruyter 1959.
- RADERMECKER, J.: L'amyotrophie spinale de l'enfance (WERDNIG-HOFFMANN) comme hérédodégénérescence. Rev. neurol. **84**, 14 (1951).
- SILBERBERG, M.: Über die pathologische Anatomie der Myatonia congenita und Muskeldystrophie im allgemeinen. Virchows Arch. path. Anat. **242**, 42 (1923).
- STÖHR, PH.: Das periphere Nervensystem. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. IV/1. Berlin: Springer 1928.
- STOOS, M.: Zur Klinik und pathologischen Anatomie der Myatonia congenita Oppenheim. Schweiz. med. Wschr. **9**, 113 (1928).
- VOLLAND, W., u. J. CUYPERS: Zur Pathologie und Klinik der Myatonia congenita Oppenheim und der frühinfantilen spinalen Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann nebst einigen Bemerkungen zur morphologischen Pathologie des Nervensystems. Z. Kinderheilk. **67**, 36 (1949).
- WERDNIG, G.: Zwei frühinfantile hereditäre Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage. Arch. Psychiat. Nervenkr. **22**, 437 (1891).
- WOHLFART, G.: Contributions to the symptomatology of amyotonia congenita (infantile spinal muscular atrophy). Acta med. scand. **123**, 428 (1946).
- ZARTMANN, G.: Zur Morphologie und Pathogenese der Myatonia congenita (OPPENHEIM) und der Werdnig-Hoffmann-Krankheit. Inaug.-Diss. Leipzig 1960.

Dozent Dr. med. habil. GOTTFRIED GEILER,
Pathologisches Institut der Universität,
Leipzig C 1, Liebigstr. 26