

Congenitale Muskeldystrophie Licht- und elektronenmikroskopische Befunde*

H. F. OTTO und TH. LÜCKING

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert) und
Universitäts-Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. med. K. H. Schäfer) der Universität Hamburg

Eingegangen am 30. Dezember 1970

Congenital Muscular Dystrophy

Light and Electron Microscopic Findings

Summary. The light and electron microscopic findings in four cases of congenital muscular dystrophy are described. A severe muscular hypotonia and generalized weakness is characterized the clinical picture from birth.

The histological findings resemble those seen in progressive muscular dystrophy. The light microscopic picture of the muscle is characterized by hyalin and vacuolar degenerations, coarse-grained aggregations of the sarcoplasm, discoidal fragmentations, granular disintegrations of the anisotropic A-disc, and endo- and perimysial fibrosis. Other histological features do not differ from those of other types of muscular dystrophy.

The ultrastructural picture reveals significant disarray of contractile elements with minor changes of the sarcoplasmic reticulum, mitochondria and nuclei.

The question is discussed therefore whether or not it is permissible to consider congenital muscular dystrophy as a variant of muscular dystrophy. In congenital muscular dystrophy that stage is already reached at or soon after birth. One must assume, therefore, that the active dystrophic process, ie, progressive weakening and wasting of muscle, took place before birth.

Zusammenfassung. Es wird über die licht- und elektronenmikroskopischen Befunde bei 4 Kindern mit kongenitaler Muskeldystrophie berichtet. Alle Patienten boten bereits bei der Geburt das typische klinische Bild mit Schwäche und Hypotonie einer mangelhaft angelegten Muskulatur. Die lichtmikroskopischen Veränderungen entsprechen weitgehend dem Endstadium der progressiven Muskeldystrophie. Im einzelnen werden erhebliche Kaliberschwankungen (atrophierte und pseudohypertrophierte Muskelfasern), hyalin-wachsartige und vacuoläre Degenerationen, grobschollige Verklumpungen des Sarkoplasma, discoidale Fragmentierungen und granuläre Zerfallsprodukte anisotroper A-Streifen gefunden. Das interstitielle, endo- und perimysiale Binde- und Fettgewebe ist vermehrt (interstitielle Fibrose und Lipomatose). Lichtmikroskopisch ist eine Differentialdiagnose zwischen congenitaler Muskeldystrophie und progressiver Muskeldystrophie nicht möglich.

Elektronenoptisch finden sich überwiegend Myofilamentalterationen, während die für die Frühphase der progressiven Muskeldystrophie typischen mitochondrialen und ergastoplasmatischen Alterationen fehlen. Hinsichtlich der Elektronenmikroskopie ist eine Differentialdiagnose beider Erkrankungen also durchaus möglich.

Es wird diskutiert, ob die congenitale Muskeldystrophie eine besondere Gruppe der progressiven Muskeldystrophie darstellt, deren aktive, progredient-dystrophische Phase bereits während der Fetalperiode abläuft.

Die congenitale Muskeldystrophie (Short, 1963; Gubbay u. Mitarb., 1966; Zellweger, 1966; Zellweger u. Mitarb., 1967; Vassella u. Mitarb., 1967; Afifi u.

* Herrn Prof. Dr. med. K. H. Schäfer zum 60. Geburtstag gewidmet.

Mitarb., 1969; Rotthauwe u. Mitarb., 1969), eine primär-myogene Myopathie, ist gekennzeichnet durch eine bereits im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter sich manifestierende Schwäche und Hypotonie der Muskulatur. Die muskulären Alterationen sind diffus und generalisiert ausgeprägt. Paresen der Gesichtsmuskulatur führen zu einer *Facies myopathica*. Nahezu obligat sind Gelenkkontrakturen wechselnder Intensität. Frühzeitig imponieren Trinkschwäche und Cyanose. Die statomotorische Entwicklung retardiert. Spontanmotilität und Reflexverhalten sind kaum entwickelt. Dystrophe Alterationen der Intercostal- und Zwerchfellmuskulatur führen nicht selten zur Ateminsuffizienz mit rezidivierenden Pneumonien als häufiger, unmittelbarer Todesursache.

Der histomorphologische Befund allein erlaubt keine schlüssige Diagnose. Die degenerativ-dystrophischen Prozesse koinzidieren weitgehend mit den verschiedenen Formen der progressiven Muskeldystrophie.

Das Krankheitsbild ist selten. Nach Rotthauwe u. Mitarb. (1969) sind aus dem Schrifttum bisher 61 gesicherte Fälle bekannt. — In dieser Arbeit soll über licht- und elektronenmikroskopische Befunde bei 4 eigenen Beobachtungen von congenitaler Muskeldystrophie, unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose zur progressiven Muskeldystrophie, berichtet werden.

Beobachtungsgut und Methodik

Die klinischen, bio- bzw. laborchemischen und elektromyographischen Daten sind zusammenfassend in der Tabelle dargestellt (s. auch Lücking u. Otto, 1971).

Bemerkenswert ist im Fall 3 (B. H., Krk. Nr. 22598/68; Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf) der immunelektrophoretische Nachweis eines IgG-Paraproteins. Eine Beziehung zwischen Paraproteinämie und Myopathie konnte nicht gesichert werden (s. auch Michot, 1968). Knochenmark und Lymphknoten waren im Hinblick auf pathologische, retikuläre bzw. lymphoplasmacytäre Zellelemente unauffällig.

Tabelle. *Klinische, biochemische und elektromyographische Befunde bei congenitaler Muskeldystrophie*

Fall-Nr.	Geschlecht	Alter (Monate)	CPK (IE/l)	LDH (IE/l)	Aldolase (IE/l)	GOT (IE/l)	GPT (IE/l)	Kreatin (mg/kg/24 h)	Kreatinin (mg/kg/24 h)	EMG	Hypotonie	Kontrakturen	Motilität	Muskelatrophie
1. P. K.	♀	15 Exitus	1	236	4,7	12	4	6,5	13,9	N	+	+	-	+
2. A. B.	♀	57	3,5	170	2,1	15	6			My	+	+	-/+	+
3. B. H.	♀	26 Exitus	13	345	2,5	17	21	4,7	3,9	My	+	+	-	+
4. T. S.	♂	44	6,9	315	2,4	19	12	7,0	5,9	My	+	+	-	+

Normalwerte: CPK = 1—2 IE/l, LDH = 1—300 IE/l, Aldolase = 1—6 IE/l, Got = 1—23 IE/l, GPT = 1—18 IE/l. EMG: N = normal, My = myopathische Reaktion.

Zwei Kinder (Fall 1 und 3) starben im Alter von 15 bzw. 26 Monaten an Ateminsuffizienz.

Die Muskelbiopsien wurden aus dem M. quadriceps fem. dext. (Fall 1, J. Nr. 2647/69, Pathol. Inst. Univ. Hamburg; Fall 2, J. Nr. 127/68, Neurol. Univ. Klin. Hamburg¹) sowie aus dem M. deltoideus dext. (Fall 3, J. Nr. 13224/68 und J. Nr. 14566/68, Pathol. Inst. Univ. Hamburg; Fall 4, J. Nr. 8011/68, Pathol. Inst. Univ. Hamburg) entnommen.

Die Gewebefixierung für lichtmikroskopische Untersuchungen erfolgte in Formol (10 %, neutral gepuffert), Bouin und absolutem Alkohol. Nach Dehydrierung in der aufsteigenden Alkoholreihe wurden folgende Färbungen durchgeführt: HE, v. Gieson, Elastica-v. Gieson, PAS, Mallory, Masson-Goldner, Gomori-Trichrom, Kresylviolet und Best's Carmin.

Zur elektronenmikroskopischen Aufarbeitung erfolgte die Materialfixierung für 2 Std in phosphatgepuffertem, 6,25 % igem Glutaraldehyd (0,2 M; pH 7,28). Anschließend wurde in OsO₄ nachfixiert und in Epon 812 eingebettet. Ultradünne Schnitte (Ultramikrotom Om U 2, Reichert) wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert. Die Auswertung erfolgte mit dem Zeiss EM 9 A.

Im Fall 1 konnten darüber hinaus folgende weitere Muskeln und Organe² lichtmikroskopisch untersucht werden: M. biceps brach. dext., M. sternocleidomastoideus dext. et sin., Platysma, Diaphragma, M. psoas dext. et sin., Beckenbodenmuskulatur, M. quadric. fem. dext. et sin., Fußsohlenmuskulatur, Zunge, Oesophagus, periphere Nerven, Myokard, Leber, Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren und Thymus.

Ergebnisse

1. Lichtmikroskopische Befunde

Übersichtsbilder, insbesondere Querschnittspräparate, zeigen erhebliche Kaliberschwankungen der Muskelfasern (Abb. 1). In regellosem Anordnung finden sich z. T. hochgradig atrophierte und pseudohypertrophierte Fasern. Die Zahl offensichtlich noch normaler Faserstrukturen variiert stark. Interstitielle, endo- und perimysiale Fibrose bzw. Lipomatose sind in unterschiedlichem Maße entwickelt. Ganz im Vordergrund steht jedoch immer eine Fibromatose, während interstitielles (Vakat-) Fettgewebe nur spärlich angetroffen wird. Nicht selten findet sich ein massiertes interstitielles Ödem. Der Gehalt an Histiocyten, Makrophagen und lymphocytoiden Rundzellen schwankt.

Degenerativ-atrophische bzw. dystrophe *Faserveränderungen* variieren in weiten Grenzen, ohne daß bezüglich der zeitlichen Reihenfolge ihres Auftretens, d.h. formal-pathogenetisch, schlüssige Aussagen möglich wären (Abb. 2—4). Einfache, d.h. numerische Atrophien sind gekennzeichnet durch eine reduzierte Fibrillenzahl. Degenerativ-dystrophe Prozesse sind innerhalb der einzelnen Muskelfasern segmental-alternierend angeordnet. Hyalin-wachsartige und vacuolare Degenerationen, grobschollige Verklumpungen des Sarkoplasma, sog. discoide Fragmentierungen und granuläre Zerfallsprodukte anisotroper A-Streifen kennzeichnen histomorphologisch die congenitale Muskeldystrophie. Möglicherweise sind bei den vacuolären Degenerationen zentrale Faseranteile primär betroffen; auf jeden Fall handelt es sich um multilokuläre Prozesse, die durch Größenzunahme und „Konfluenz“ zu Alterationen und Aufbrüchen auch des Sarkolemm und somit zu sarkoplastischem Efflux führen.

Pseudohypertrophierte Fasern sind überwiegend bauchig oder kolbig aufgetrieben, von hyalin-homogener Struktur (Abb. 2). In der PAS- und Bestschen

¹ Herrn Prof. Dr. Dr. med. R. Janzen, Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Hamburg, danken wir für die freundliche Überlassung des Befundes.

² Für die Überlassung des Materials danken wir Herrn Prof. Dr. med. W. Jansen, Direktor des Instituts für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Hamburg.

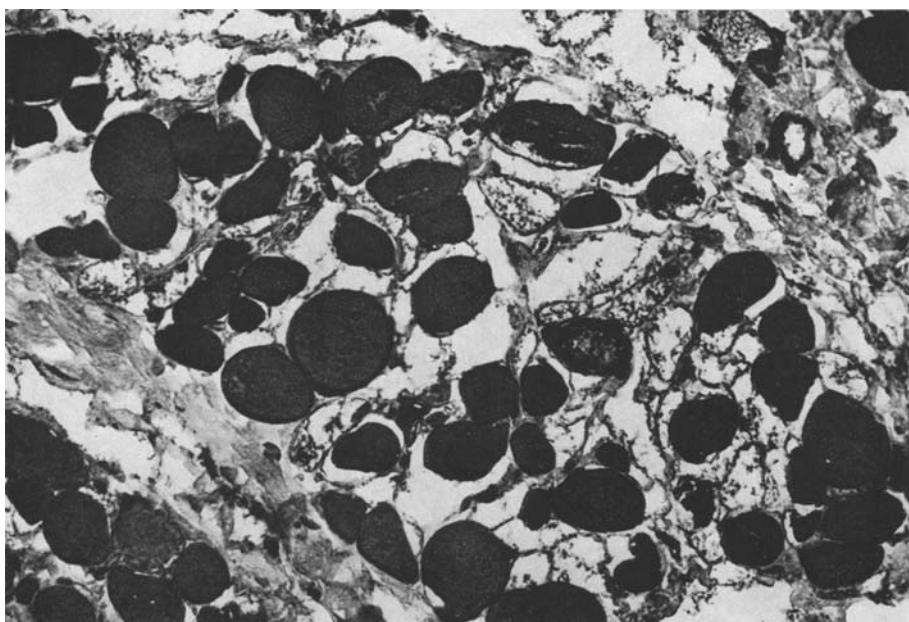


Abb. 1. Congenitale Muskeldystrophie. M. quadriceps fem. dext. (J. Nr. 2647/69, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). Abgerundete, dehiszente Muskelfasern unterschiedlicher Kaliber; z. T. leere Sarkolemmsschlüsse, interstitielles Ödem und Bindegewebsproliferationen.
Bouin, Masson-Goldner. 750 ×



Abb. 2. Congenitale Muskeldystrophie. M. deltoideus dext. (J. Nr. 13224/68, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). Hyalin-wachsartige Faserdegeneration. Faserzerfall mit reaktiver Bindegewebsproliferation und Aktivierung histiocyttärer Zellformen. Angedeutet sog. Kernreihen.
Formol, PAS. 190 ×

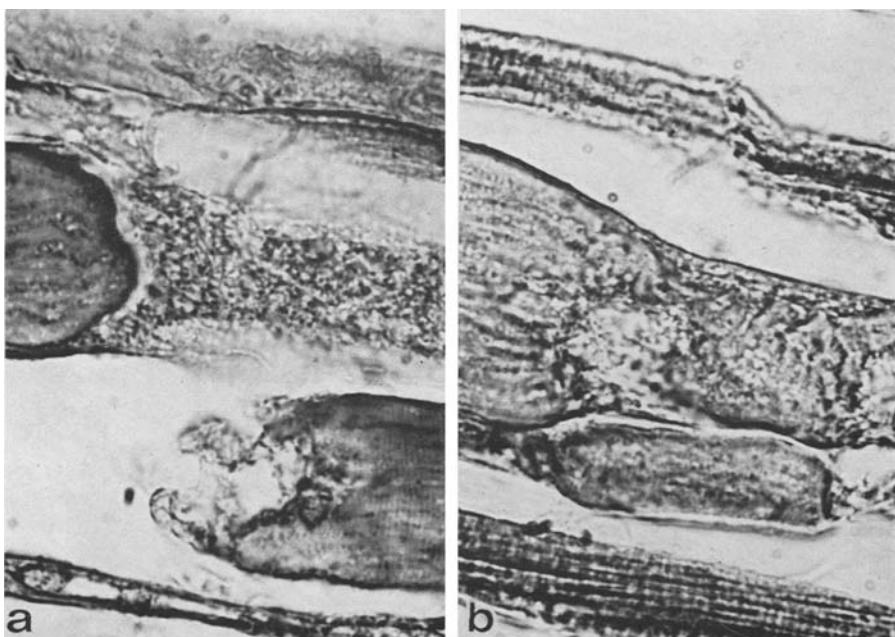


Abb. 3a u. b. Congenitale Muskeldystrophie. M. deltoideus dext. (J. Nr. 8011/68, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). a Anschnitt pseudohypertrophierter Muskelfasern mit teils kollabierten Segmenten, teils granulärem Zerfall fibrillärer Strukturen. Bouin, Mallory. 1800 \times . b Pseudohypertroph alterierte Muskelfasern mit granulären Zerfallsprodukten und beginnender disoider Fragmentierung. Bouin, Mallory. 1800 \times

Carminfärbung zeigen sie oft einen peripheren, farbintensiveren Saum. Die hyalin-homogenen Areale pseudohypertrophierter Muskelfasern sind gelegentlich von total kollabierten Segmenten unterbrochen (Abb. 3). Diese erscheinen lichtoptisch teils leer, teils mit granulären Depositen als Residuen zerfallener fibrillärer Strukturen angefüllt.

Die *Fibrillen* selbst, soweit noch darstellbar, sind plump strukturiert, verbreitert und aufgequollen sowie hinsichtlich des färberischen Verhaltens auffallend heteromorph. Überdies charakterisieren interfibrilläre Flüssigkeitsansammlungen und wellenförmige Defigurationen das histomorphologische Bild.

Die *Sarkolemmkerne* sind vergrößert, kompakt, hyper- und heterochromatisch. Ödematos aufgequollene Kerne mit prominenten Nucleoli, Karyorhexis und -pyknose dokumentieren eine morphologische Vielfalt, eine gewisse „Kernpolymorphie“. „Riesenkerne“ oder sog. „Chromatinstäbe“ fehlen; randständige oder zentrale Kernreihen sind selten. Häufiger hingegen werden „Kernhaufen“, mit einer gewissen Regelmäßigkeit in zerfallenden Muskelfasern, gefunden. Ihre Abgrenzung gegenüber einsprossenden, proliferierenden histiocytiären Zellformen ist oft schwierig und keinesfalls immer möglich (Abb. 5).

Die Veränderungen im *Interstitium* (Abb. 1, 2 u. 6) sind gekennzeichnet durch reaktive Bindegewebsproliferationen und durch fokale, vorwiegend lymphocytäre Rundzellproliferationen.

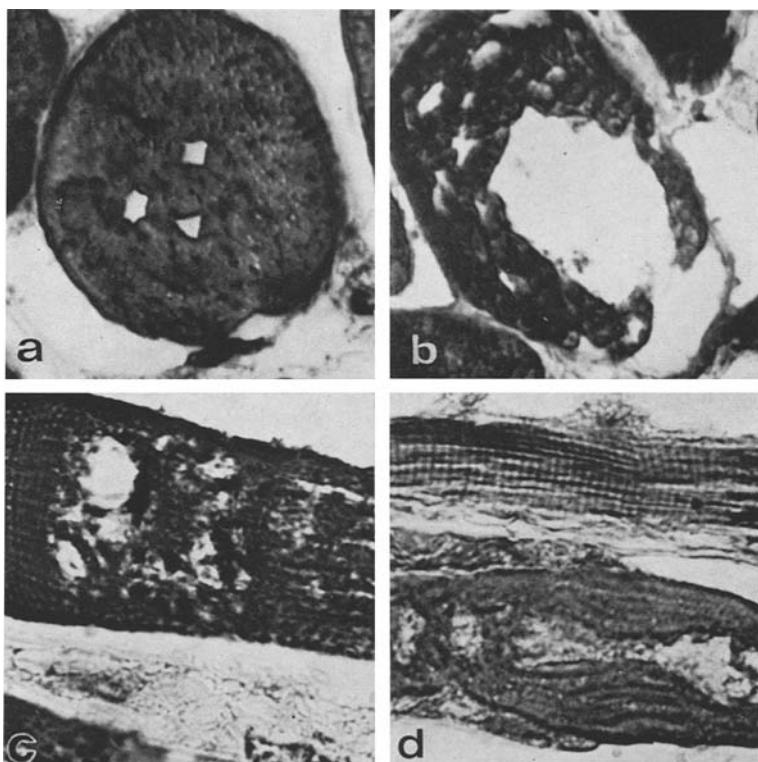


Abb. 4 a—d. Congenitale Muskeldystrophie. M. quadriceps fem. dext. (J. Nr. 2647/69, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). a Querschnitt einer pseudohypertrophierten Muskelfaser mit multiokular-zentraler vacuolärer Degeneration. Bouin, Masson-Goldner. $1800\times$. b Querschnitt einer pseudohypertrophierten Muskelfaser mit „konfluierten“ vacuolären Degenerationsherden und sekundärer Sarkolemmalteration. Bouin, Masson-Goldner. $1800\times$. c und d Stadien discoider Fragmentierungen von Muskelfasern. Bouin, Masson-Goldner. Je $1800\times$

Diese zunächst an Biopsiepräparaten erhobenen Befunde ließen sich im Autopsiematerial in zahlreichen anderen Muskeln bestätigen. Dabei fiel schon makroskopisch³ eine dünne, hypoplastische Muskelschicht im Bereich des Brustkorbes und der Bauchdecken auf. Das Platysma war durch eine bindegewebige Platte ersetzt. Der linke M. sternocleidomastoideus war teilweise sehnensartig umgewandelt; die Mm. omohyoidei konnten nicht dargestellt werden (Omohyoid-Agenesie). Das Zwerchfell war überwiegend sehnig angelegt mit einzelnen, dünnatrophischen Muskelfasern. Auch die tiefe Lendenmuskulatur war nur schwach entwickelt. Die lichtmikroskopische Untersuchung der parenchymatösen und innersekretorischen Organe zeigte indessen einen regelrechten altersentsprechenden Aufbau. Es fand sich lediglich eine Stauungscyanose, so z.B. innerhalb der Zentralvenen und Sinusoide der Leber. Drüsen mit innerer Sekretion, insbesondere Thymus und Nebennieren, ließen histologisch keine Veränderungen, die eine gestörte Funktion hätten vermuten lassen, erkennen.

³ Herrn Prof. Dr. med. J. Schröder, Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Hamburg, danken wir für die freundliche Überlassung der Sektionsbefunde.

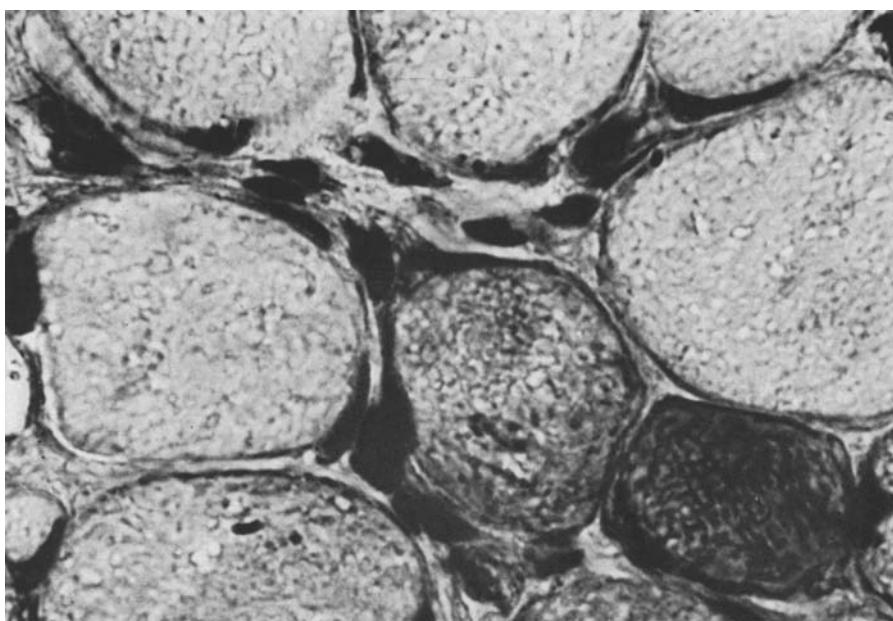


Abb. 5. Congenitale Muskeldystrophie. M. quadriceps fem. dext. (J. Nr. 2647/69). Quergetroffene, pseudohypertrophierte Muskelfasern mit geschwollenen, randständigen Zellkernen. Bouin, Masson-Goldner. 1800 ×

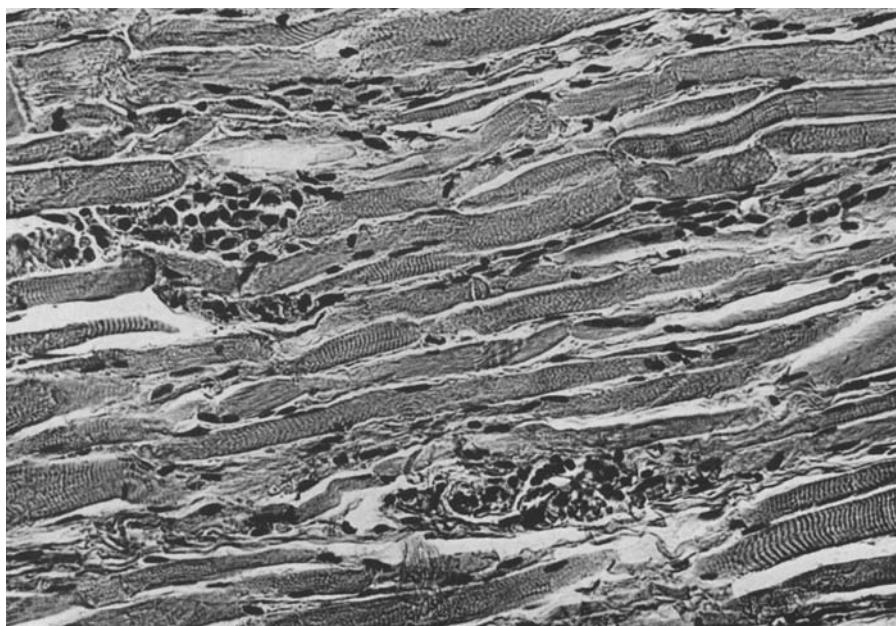


Abb. 6. Congenitale Muskeldystrophie. M. deltoideus dext. (J. Nr. 14566/68, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). Segmental alterierte, teils homogenisierte, teils granulär zerfallende Muskelfasern mit fokaler, lympho-histiocytärer Zellansammlung. Bouin, Masson-Goldner. 190 ×

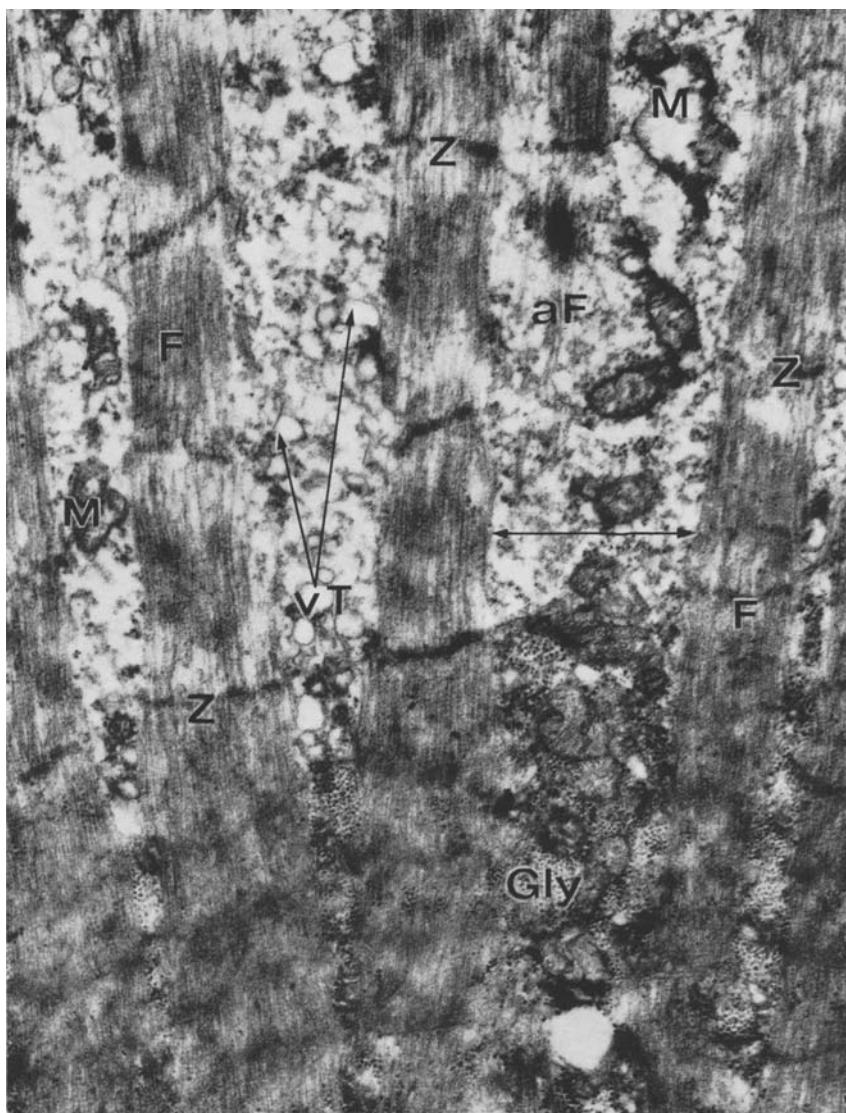


Abb. 7. Congenitale Muskeldystrophie. M. quadriceps fem. dext. (J. Nr. 2647/69, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). Z.T. atrophierte, myofilamentreduzierte (*aF*) Myofibrillen (*F*) mit schattenhaften Verdichtungen und Aufhellungen des Sarkoplasma. Myofilamentäre und myofibrilläre (↔) Dehiszenzen. Gegeneinander verschobene (Noniusperioden) und wellenförmig definierte Z-Bandareale (*Z*). Im interfibrillären Raum Glykogenpartikel (*Gly*), kleine, matrix-dichte Mitochondrien (*M*) und z.T. vesiculär transformiertes (*vT*) sarkoplasmatisches Reticulum. 16500 ×

2. Elektronenmikroskopische Befunde

Im Vordergrund elektronenmikroskopisch objektivierbarer Muskelveränderungen stehen myofibrilläre bzw. myofilamentäre Degenerationen (Abb. 7 u. 8). Die durch Z-Streifen (Telophragma) begrenzten Sarkomeren haben ihre typische



Abb. 8. Congenitale Muskeldystrophie. M. quadriceps fem. dext. (J. Nr. 2647/69, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). Erhebliche myofibrilläre (*F*) Alterationen; z.T. fibrilläre Atrophien. Osmophile Z-Bandverbreiterungen (*Z*). Interfibrilläres Ödem mit Glykogenpartikel (*Gly*) und z.T. noch gut erhaltenen transversal-tubulären Strukturen (*TS*). 36750 ×

Gliederung, die sog. Myofibrillenperiodik (Z-I-A-H-M-H-A-I-Z), verloren. Vereinzelt lassen sich noch M-Bandfragmente (Mesophragma) differenzieren. Myosin- und Actinfilamente sind exakt nicht mehr zu identifizieren. Vielfach sieht man teils fokale, teils generalisierte Filamentauflösungen mit körnigen Zerfallsprodukten sowohl der Myosin- als auch der Actinanteile. Daraus resultieren oft

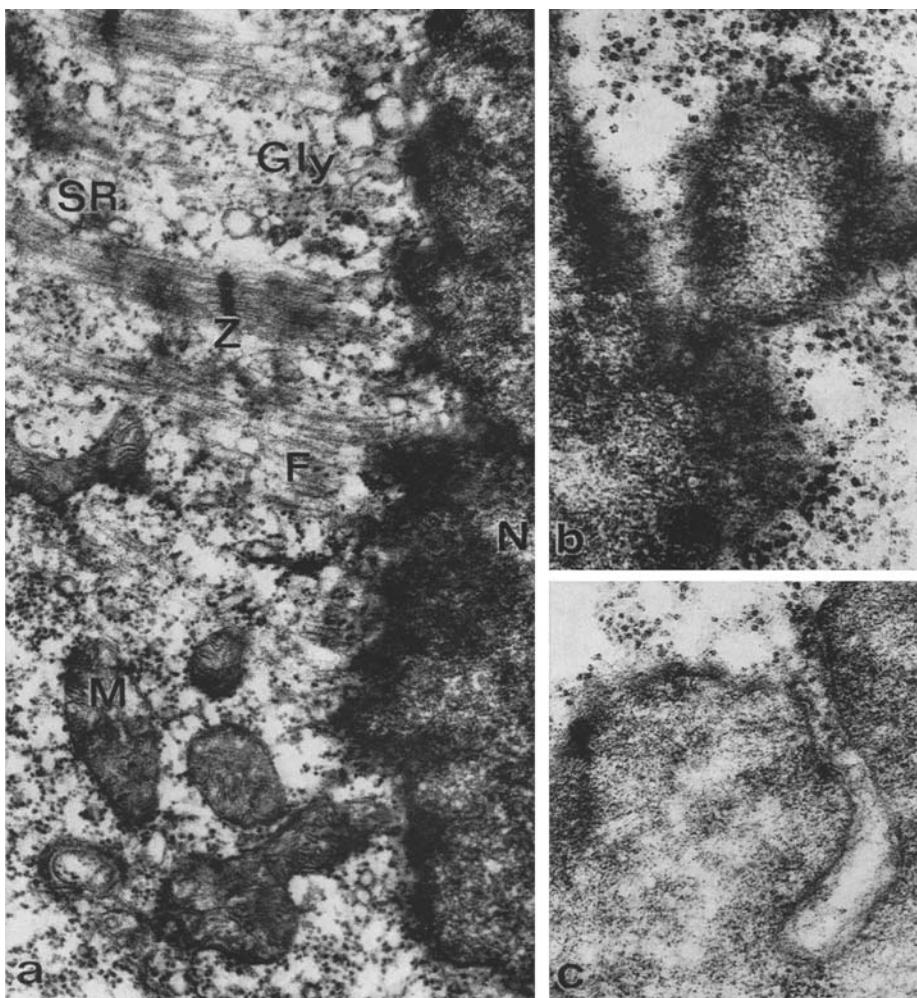


Abb. 9a—c. Congenitale Muskeldystrophie. M. quadriceps fem. dext. (J. Nr. 2647/69, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). a Kernareal mit perinuklearem Ödem. Im perinukleären Sarkoplasma einzelne Zellorganellen: fibrilläre Strukturen (*F*) mit z.T. verbreiterten Z-Bändern (*Z*), große, matrixdichte Mitochondrien (*M*), vesiculär transformiertes sarkoplasmatisches Reticulum (*SR*). Monopartikuläres Glykogen (*Gly*). Der Zellkern (*N*) zeigt dichte, periphere Chromatinkondensationen. 25200×. b Satellitenartige Karyoplasmaausbuchtung mit dichter peripherer Chromatinkondensation. 92000×. c Tiefe Kerninvagination. 78000×

breite filamentäre „Dehiszenzen“, die z.T. monopartikuläres Glykogen enthalten. Innerhalb der Sarkomeren, die zumeist gegeneinander verschoben sind (Nonius-perioden), sind sowohl die Myofilamente als auch die interfilamentären, sarkoplasmatischen Räume schattenhaft teils verdichtet, teils aufgehellt. Die Z-Band-areaale erscheinen breit ausgezogen, ohne daß sog. „cytoplasmic body's“ nachgewiesen werden können.

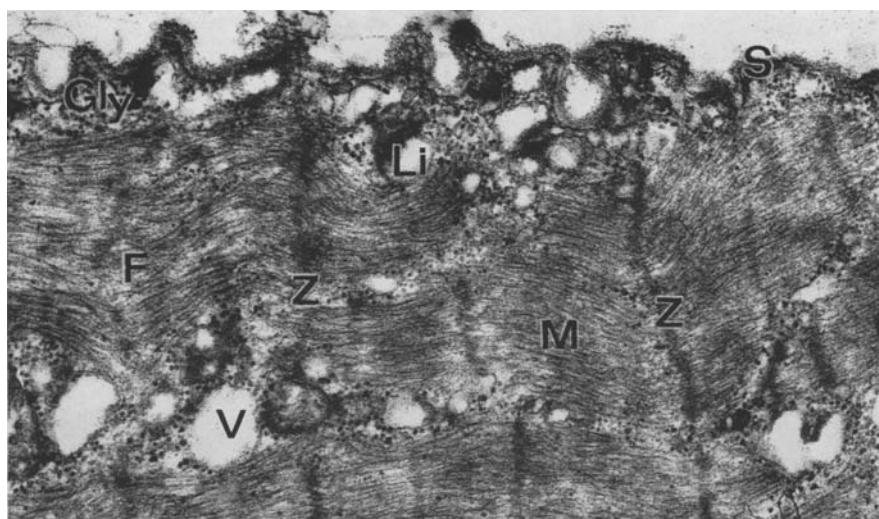


Abb. 10. Congenitale Muskeldystrophie. M. quadriceps fem. dext. (J. Nr. 2647/69, Pathol. Inst. Univ. Hamburg). Subsarkolemmaler Raum mit Lipidtropfen (*Li*) und Pinocytosebläschen unmittelbar unterhalb des Sarkolemm (*S*). Z.T. desorientierte Myofibrillen (*F*) mit interfibrillären Glykogenpartikeln. Z-Banddefiguration (*Z*). Nur noch schattenhaft ange deutet M-Bandareale (*M*). Vesiculär transformiertes sarkoplasmatisches Reticulum (*V*). 26400 ×

Die stark erweiterten interfibrillären Räume enthalten amorphe, feinflockige Präcipitate, einzelne Myofilamente, überwiegend monopartikulär gelagertes Glykogen und unterschiedlich große, von einer einfachen Membran begrenzte, optisch weitgehend leere Gebilde, deren Identifizierung gewisse Schwierigkeiten bereitet. Möglicherweise handelt es sich um autophage Vacuolen oder um Lipidtropfen. Das transversale tubuläre System ist oft auch in weitgehend destruierten Arealen noch relativ gut erhalten (Abb. 8). Die innerhalb der interfibrillären Räume gelegenen Mitochondrien sind klein und besitzen reduzierte und gelegentlich fragmentierte Cristaestrukturen sowie eine dichte osmiophile Matrix. Nur selten finden sich geschwollene, aufgehellte, osmiphobe Mitochondrien oder sog. „Riesenmitochondrien“, die, im Gegensatz zur Duchenne’schen Dystrophie (s. Freund-Mölbert, 1969; Ketelsen u. Mitarb., 1970), nie Matrix- oder kristalloide Körper enthalten.

Die überwiegend randständigen Zellkerne werden von einer doppelkonturierten, durch auffallend dichte periphere Chromatinkondensationen oft unscharf markierten Membran (unit membrane) begrenzt. Die Kernperipherie ist durch tiefe Invaginationen oder satellitenartige Karyoplasmaausbuchtungen gekennzeichnet (Abb. 9). Im Kernplasma liegen dicht-kompakte und granuläre Deposite.

Das Zellkernareal (Abb. 9) ist mit sarkoplasmatischen Organellen relativ spärlich besetzt. Vereinzelt werden myofibrilläre Strukturen gefunden. Die Mitochondrien innerhalb der perinukleären Zone sind groß und „polymorph“ gestaltet. Ihre Größenzunahme resultiert offenbar aus einer Längen- und Breitenzunahme. Die Cristae mitochondriales verlaufen ungeordnet. Die mitochondriale Matrix ist

dicht strukturiert und von monopartikulären Depositen durchsetzt. — Gelegentlich sieht man auch vesiculär transformierte Strukturen, möglicherweise alteriertes endoplasmatisches Reticulum.

Der subsarkolemmale Raum (Abb. 10) ist durchweg schmal und von zahlreichen kleinen Pinocytosebläschen und Lipidtropfen durchsetzt. Glykogenpartikel sind spärlich. Sog. „Filamentwirbel“ oder „-cylinder“ fehlen. Die angrenzenden Myofilamente erscheinen ungeordnet.

Diskussion

Congenitale Muskelschwäche mit oder ohne Kontrakturen und histologische Befunde, wie sie bei der progressiven Muskeldystrophie (Erb, 1891; Adams u. Mitarb., 1962; Pearson, 1962, 1963, 1965; Heyck u. Laudahn, 1969) gefunden werden, gelten als wesentliche diagnostische Kriterien einer congenitalen Muskeldystrophie (Gubbay u. Mitarb., 1966; Zellweger u. Mitarb., 1967; Vassella u. Mitarb., 1967; Afifi u. Mitarb., 1969; Rotthauwe u. Mitarb., 1969). — Die lichtmikroskopisch auffindbaren Veränderungen bei congenitaler Muskeldystrophie entsprechen in der Tat weitgehend der Dystrophia musculorum progressiva, insbesondere dem Duchenne-Typ. Eine Differentialdiagnose beider Erkrankungen ist an Hand der herkömmlichen Routinehistologie nicht möglich. Die wenigen, zumeist nur quantitativen Unterschiede (Fibrose-Lipomatose), sind hinsichtlich einer sicheren differentialdiagnostischen Abgrenzung unzuverlässig, auch keineswegs ausreichend. Hingegen scheint eine Differenzierung im elektronenmikroskopischen Bereich möglich. Mölbert u. Mitarb. (1960, 1965, 1969) sowie Ketelsen u. Mitarb. (1968, 1970) fanden in den Frühstadien der progressiven Muskeldystrophie zunächst Alterationen des Zellkerns und der stark stoffwechselablen, der Oxydation und Syntheseleistung dienenden Zellorganellen (Mitochondrien, endoplasmatisches Reticulum). Erst in einer zweiten, einer degenerativ-atrophischen Phase, konnten auch Veränderungen der Myofilamente beobachtet werden (s. auch Milhorat u. Mitarb., 1966; Korenyi-Both u. Mitarb., 1967). Bei der congenitalen Muskeldystrophie ist eine Unterscheidung mehrerer, morphologisch faßbarer Stadien nicht möglich. In Übereinstimmung auch mit dem Schrifttum (Gubbay u. Mitarb., 1966; Zellweger u. Mitarb., 1967; Afifi u. Mitarb., 1969), steht bei der congenitalen Muskeldystrophie eine Myofilamentdegeneration ganz im Vordergrund. Diese Myofilamentdegenerationen sind jedoch keinesfalls charakteristisch für die congenitale Muskeldystrophie. Sie finden sich in der degenerativ-atrophischen Phase der Dystrophia musculorum progressiva (Freund-Mölbert, 1969), beim McArdle-Syndrom (Schimrigk u. Mitarb., 1967), bei der sog. „präklinischen Muskeldystrophie“ (Pearce, 1966; Pearce u. Mitarb., 1966), bei pseudomyopathischer Polymyositis und Myositis (Beckmann u. Mölbert, 1965; Mölbert u. Marx, 1965), im Skelettmuskel von Diabetikern (Orei u. Mitarb., 1968) sowie experimentell bei der Ratte nach Nervendurchtrennung (Wechsler u. Hager, 1960, 1961).

Bei zahlreichen Myopathien ganz unterschiedlicher Genese konnten in den letzten Jahren elektronenoptisch Z-Bandalterationen nachgewiesen werden (Engel u. Mitarb., 1961; Aleu u. Afifi, 1964; Gonatas u. Mitarb., 1965; Newcastle u. Humphrey, 1965; Afifi u. Mitarb., 1966; Freund-Mölbert, 1969; Ketelsen u.

Mitarb., 1970). Derartige Veränderungen am Z-Band sind offensichtlich charakteristisch für myopathische Krankheitsprozesse, jedoch keinesfalls pathognomisch für bestimmte Muskelerkrankungen. Z-Bandalterationen bei congenitaler Muskeldystrophie sind vergleichsweise diskret und relativ stereotyp. Sie bestehen in einer wellenförmigen Defiguration sowie in einer stärkeren, in sich jedoch unterschiedlichen, osmiophilen Bandverbreiterung. Sog. „radartige“ (rod-like) Strukturen (Rewcastle u. Humphrey, 1965; Price u. Mitarb., 1965; Engel, 1966; Gonatas u. Mitarb., 1966; Engel u. Gomes, 1967) oder sog. „cytoplasmatische Körper“ (cytoplasmic-body) (Ketelsen u. Mitarb., 1970) fehlen.

Alterationen der Zellorganellen, insbesondere der Mitochondrien, sind selten. Die bei den verschiedenen Formen der progressiven Muskeldystrophie beschriebenen Riesenmitochondrien mit parakristallinen Einlagerungen (Luft u. Mitarb., 1962; Sluga u. Mitarb., 1967; Zintz u. Villiger, 1967; Ketelsen u. Mitarb., 1968; Freund-Mölbert, 1969; Sluga u. Monneron, 1970) ließen sich bei der congenitalen Muskeldystrophie nicht nachweisen.

Hinsichtlich der weiteren Differentialdiagnose ist die Regellosigkeit dystroph-myopathischer Alterationen ein wesentliches Kriterium in der Abgrenzung der dystrophischen von den gruppiert angeordneten Faseratrophien neural bzw. spinal bedingter Myopathien (Slauck, 1928; Wohlfahrt, 1955; Heyck u. Laudahn, 1969).

Die Differentialdiagnose gegenüber morphologisch eindeutig definierten, congenitalen Myopathien, wie der „Zentral-fibrillen Myopathie“ (central core disease) (Shy u. Magee, 1956), der sog. „Stäbchen“- bzw. „Rad-Körper“-Myopathie („nemaline“ bzw. „rod body“ myopathy) (Shy u. Mitarb., 1963; Conen u. Mitarb., 1963; Engel u. Mitarb., 1964), der sog. Mitochondrien-Myopathie (megaconial and pleoconial forms) (Shy u. Gonatas, 1964; Shy u. Mitarb., 1966; Price u. Mitarb., 1967) sowie der sog. „myotubulären“ Myopathie („myotubular myopathy“ bzw. „familial centronuclear myopathy“) (Spiro u. Mitarb., 1966), bereitet in der Regel keine Schwierigkeiten, zumal es sich offenbar um extrem seltene Krankheitsbilder handelt.

Zellweger u. Mitarb. (1967) haben die Frage aufgeworfen, ob die congenitale Muskeldystrophie zur Gruppe der progressiven Muskeldystrophien gehört. Wesentliches Charakteristikum der progressiven Muskeldystrophie ist die Progression, die den Fällen mit congenitaler Muskeldystrophie fehlt. Die congenitale Muskeldystrophie zeigt, zumindest in den mittelschweren und schweren Verlaufformen schon zum Zeitpunkt der Geburt ein Bild, wie es dem degenerativ-atrophischen Stadium der progressiven Muskeldystrophie entspricht. In diesem Sinne wäre die normale oder nur leicht erhöhte Aktivität der sog. Muskelenzyme zu deuten, denn auch in fortgeschrittenen Fällen von progressiver Muskeldystrophie sinken als Zeichen eines ausgedehnten Muskelschwundes die anfänglich stark erhöhten Werte in den Normbereich ab. Folgerichtig wird man annehmen dürfen, daß bei der congenitalen Muskeldystrophie der aktive, progradient-dystrophe Prozeß bereits während der Fetalperiode abläuft. Mit dieser Annahme wären auch die zwischen der congenitalen Muskeldystrophie und dem Frühstadium der Dystrophia musculorum progressiva unterschiedlichen elektronenmikroskopischen Befunde erklärt. So gesehen kann die congenitale Muskeldystrophie als besondere Gruppe den anderen Formen der Muskeldystrophie zugeordnet werden.

Literatur

- Adams, R. D., Denny-Brown, D., Pearson, C. M.: Diseases of muscle. A study in pathology, 2nd. edit. New York: Harper & Row 1962.
- Afifi, A. K., Zellweger, H., McCormick, W. F., Mergner, W.: Congenital muscular dystrophy: light and electron microscopic observations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **32**, 273—280 (1969).
- Aleu, F. P., Afifi A. K.: Ultrastructure of muscle in myotonic dystrophy. Preliminary observations. *Amer J. Path.* **45**, 221—231 (1964).
- Beckmann, R., Mölbert, E.: Klinik und Ultrastruktur der entzündlichen Myopathien. *Fortschr. Med.* **21**, 841—846 (1965).
- Cohen, E., Murphrey, E. G., Donahue, W. L.: Light and electron microscopic studies of myogranules in a child with hypotonic muscle weakness. *Canad. med. Ass. J.* **89**, 983—986 (1963).
- Engel, A. G.: Late onset rod myopathy. *Proc. Mayo Clin.* **41**, 713—741 (1966).
- Gomez, M. R.: Nemaline (Z-disk) myopathy: Observations of the origin, structure and solubility properties of the nemaline structures. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **26**, 606—619 (1967).
- Engel, W. K., Foster, J. B., Hughes, B. P., Huxley, H. E., Mahler, R.: Central core disease — an investigation of a rare muscle cell abnormality. *Brain* **84**, 167—185 (1961).
- Wanko, T., Fenichel, G. M.: Nemaline myopathy, a second case. *Arch. Neurol. (Chic.)* **11**, 22—39 (1964).
- Erb, W. H.: Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch-anatomische Studien. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **1**, 13—49 (1891).
- Freund-Mölbart, E.: Feinstrukturelle Veränderungen bei der Muskeldystrophie. In: H. Heyck u. G. Laudahn, Die progressiv-dystrophischen Myopathien. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- Gonatas, N. K., Perez, M. C., Shy, G. M., Evangelista, I.: Central „core“ disease of skeletal muscle. Ultrastructural and cytochemical observations in two cases. *Amer. J. Path.* **47**, 503—524 (1965).
- Shy, G. M.: Childhood myopathies with abnormal mitochondria. V. internat. Congr. of Neuropath. Zürich 1965, 606—612 (1966).
- Gubbay, S. S., Walton, J. N., Pearce, G. W.: Clinical and pathological study of a case of congenital muscular dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **29**, 500—508 (1966).
- Heyck, H., Laudahn, G.: Die progressiv-dystrophischen Myopathien. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- Ketelsen, U.-P., Berger, H., Freund-Mölbart, E.: Feinstrukturelle Befunde bei der progressiven okulären Muskeldystrophie unter besonderer Berücksichtigung der Mitochondrienveränderungen. *Beitr. path. Anat.* **138**, 223—242 (1968).
- Freund-Mölbart, E., Beckmann, R.: Feinstrukturelle Untersuchungen der Muskulatur bei Duchenne-Muskeldystrophie zur Identifizierung von Konduktorinnen. Die myofibrilläre Degeneration. *Beitr. path. Anat.* **141**, 123—141 (1970).
- Korenyi-Both, A., Lapis, K., Gallai, M.: Über die Feinstruktur der Muskelveränderungen bei Dystrophia muscularum progressiva. *Beitr. path. Anat.* **135**, 436—456 (1967).
- Lücking, Th., Otto, H. F.: Kongenitale Muskeldystrophie. In Vorbereitung.
- Luft, R., Ikkos, D., Palmieri, C., Ernster, L., Afzelius, B. A.: A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in maintenance of mitochondrial respiratory control: A correlated clinical, biochemical and morphological study. *J. clin. Invest.* **41**, 1776—1804 (1962).
- Michot, F.: D-Plasmozytom und progressive Muskeldystrophie — eine Kombination von zwei seltenen Krankheitsbildern. *Schweiz. med. Wschr.* **98**, 1598—1602 (1968).
- Milhorat, A. T., Shafiq, S. A., Goldstone, L.: Changes in muscle structure in dystrophic patients, carriers and normal siblings seen by electron microscopy; correlation with levels of serum creatinphosphokinase (CPK). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **138**, 246—292 (1966).
- Mölbart, E.: Das elektronenmikroskopische Bild des Skelettmuskels bei Dystrophia muscularum progressiva Erb. *Naturwissenschaften* **47**, 186—187 (1960).
- Marx, R.: Elektronenmikroskopische Befunde bei Myopathien. In: R. Beckmann, Myopathien. Stuttgart: Thieme 1965.

- Orci, L., Forssmann, W. G., Matter, A., Pictet, R., Rouiller, Ch.: Phasenkontrastoptische und ultrastrukturelle Untersuchungen über Degenerationsformen der Skelettmuskelfasern von Laboratoriumstieren und vom Menschen. *Z. Zellforsch.* **84**, 24—43 (1968).
- Pearce, G. W.: Electron microscopy in the study of muscular dystrophy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **138**, 138—150 (1966).
- Pearce, J. M. S., Walton, J. N.: The Duchenne type muscular dystrophy: histopathological studies of the carrier state. *Brain* **89**, 109—120 (1966).
- Pearson, C. M.: Histopathological features of muscle in the preclinical stages of muscular dystrophy. *Brain* **85**, 109—120 (1962).
- Pathology of human muscular dystrophy. In: *Muscular dystrophy in man and animals*, ed. by G. H. Bourne and M. N. Golarz. Basel-New York: Karger 1963.
- The histopathology of some human myopathies. In: *Muscle. Proc. of the Symposium held at the Faculty of Medicine, University of Alberta*, ed. by W. M. Paul, E. E. Daniel, C. M. Kay and G. Monckton. Oxford: Pergamon Press 1965.
- Fowler, W. G.: Hereditary nonprogressive muscular dystrophy inducing arthrogryposis syndrome. *Brain* **86**, 75—88 (1963).
- Price, H. M., Gordon, G. B., Pearson, C. M., Munsat, T. L., Blumberg, J. M.: New evidence for excessive accumulation of Z-band material in nemaline myopathy. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* **54**, 1398—1406 (1965).
- Rewcastle, N. B., Humphrey, J. G.: Vacuolar myopathy: Clinical, histochemical and microscopic study. *Arch. Neurol. (Chic.)* **12**, 570—582 (1965).
- Rotthauwe, H. W., Kowalewski, S., Mummenthaler, M.: Kongenitale Muskeldystrophie. *Z. Kinderheilk.* **106**, 131—162 (1969).
- Schimrigk, K., Mertens, H. G., Ricker, K., Führ, J., Eyer, P., Pette, D.: McArdle-Syndrom (Myopathie bei fehlender Muskelphosphorylase). *Klin. Wschr.* **45**, 1—17 (1967).
- Short, J. K.: Congenital muscular dystrophy: A case report with autopsy findings. *Neurology (Minneap.)* **13**, 526—530 (1963).
- Shy, G. M., Engel, W. K., Somers, J. E., Wanko, T.: Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. *Brain* **86**, 793—810 (1963).
- Gonatas, N. K.: Human myopathy with giant abnormal mitochondria. *Science* **145**, 493—496 (1964).
- — Perez, M.: Two childhood myopathies with abnormal mitochondria. I. Megaconial myopathy. II. Pleoconial myopathy. *Brain* **89**, 133—158 (1966).
- Magee, K. R.: A new congenital non-progressive myopathy. *Brain* **79**, 610—621 (1956).
- Slauck, A.: Histopathologische Untersuchungen bei neuraler Myopathie. *Klin. Wschr.* **2**, 2245—2247 (1928).
- Sluga, E., Monneron, A.: Über die Feinstruktur und Topochemie von Riesenmitochondrien und deren Einlagerungen bei Myopathien. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **350**, 250—260 (1970).
- Seitelberger, F., Moser, K.: Über eine progressive Myopathie mit Muskelphosphorylase-mangel und Riesenmitochondrien. *Wien. klin. Wschr.* **79**, 917—921 (1967).
- Spiro, A. J., Shy, G. M., Gonatas, N. K.: Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy. *Neurol. (Chic.)* **14**, 1—14 (1966).
- Vasella, F., Mummenthaler, M., Rossi, E., Moser, H., Wiesmann, U.: Die kongenitale Muskeldystrophie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **190**, 349—374 (1967).
- Wechsler, W., Hager, H.: Elektronenmikroskopische Befunde am atrophenischen, quergestreiften Skelettmuskel der Ratte nach Nervendurchtrennung. *Naturwissenschaften* **46**, 185—186 (1960).
- — Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei myotonischer Muskeldystrophie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **201**, 668—690 (1961).
- — Elektronenmikroskopische Befunde bei Muskelatrophie nach Nervendurchtrennung bei der weißen Ratte. *Beitr. path. Anat.* **125**, 31—53 (1961).
- Wohlfahrt, G.: Aktuelle Probleme der Muskelpathologie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **173**, 426—447 (1955).
- Zellweger, H.: Congenital myopathies and their differential diagnosis. *Pädiat. Fortbild. Prax.* **18**, 105—138 (1966).

- Zellweger, H., Afifi, A. K., McCormick, W. F., Mergner, W.: Severe congenital muscular dystrophy. Amer. J. Dis. Child. **114**, 591—602 (1967).
Zintz, R., Villiger, W.: Electron microscopic findings in 3 cases of chronic progressive ocular muscle dystrophy. Ophthalmologica (Basel) **183**, 439—459 (1967).

Dr. H. F. Otto
Pathologisches Institut
der Universität
BRD-2000 Hamburg 20
Martinistraße 52
Deutschland

Dr. Th. Lücking
Universitäts-Kinderklinik
BRD-2000 Hamburg 20
Martinistraße 52
Deutschland