

Ein licht- und elektronenoptischer Beitrag zur Vinca-Alkaloid-Polyneuropathie

Uwe Wulfhekel und Jochen Düllmann

Anatomisches Institut der Universität Hamburg (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Horstmann)
Hämatologische Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg
(Leiter: Dr. K. Hausmann)

Eingegangen am 26. März 1972

A Light- and Electronmicroscopic Contribution to the Vinca Alkaloid Polyneuropathy

Summary. The biopsied sural nerves of 6 patients with hemoblastoses were studied light- and electronmicroscopically. Of these 6 cases 5 exhibited a vinca alkaloid polyneuropathy. Three patients with acute hemoblastosis had received various large total doses of vincristine (12 mg, 117 mg, 190 mg) another patient with lymphogranulomatosis showed a severe polyneuropathy after 40 mg vinblastine. In the fifth patient—also a case of lymphogranulomatosis—severe polyneuropathy occurred after administration of 14 mg vincristine. This patient had received a total dose of 800 mg vinblastine 6 years previously.

In 2 cases that were studied during continuing therapy (after total doses of 12 and 14 mg vincristine, respectively) a neurofibrillary degeneration of the axon with secondary demyelination was found. These changes seem to be specific. Nerve fibers of large diameter are preferentially involved. Definite loss of such fibers was observed in 2 cases, which were studied 5 weeks and 3 months respectively after therapy with total doses of 40 mg vinblastine and 117 mg vincristine. In spite of having received the highest total dosage of 190 mg vincristine, one patient did not exhibit either signs of a neurofibrillary degeneration or evidence of a loss of nerve fibers.

Furthermore, in all sural nerves of the vinca alkaloid-treated patients glycogen-accumulations of various extent were found in the cytoplasm of the Schwann's cells. This finding, which is also described in other polyneuropathies of various pathogenesis is thus nonspecific, occasionally reaches excessive extents and is associated with signs of a primary degeneration of the myelin sheath. Both for specific and nonspecific alterations of the sural nerves a correlation with the dosage of vinca alkaloid administered could not be found.

Zusammenfassung. Licht- und elektronenoptisch wurden die biopsierten Suralnerven von 6 Patienten mit Hämoblastosen untersucht, von denen 5 eine Vinca-Alkaloid-Polyneuropathie aufwiesen. Drei Fälle akuter Hämoblastosen hatten unterschiedlich hohe Gesamtdosen von Vincristin erhalten (12 mg, 117 mg, 190 mg), ein weiterer Fall von Lymphogranulomatose wies eine schwere Polyneuropathie nach 40 mg Vinblastin auf. Der fünfte Patient, ebenfalls mit Lymphogranulomatose, erkrankte an einer schweren Polyneuropathie nach Verabreichung von 14 mg Vincristin. Vor 6 Jahren war dieser Patient mit Vinblastin in einer Gesamtdosis von 800 mg behandelt worden.

In 2 Fällen, die während fortlaufender Therapie untersucht wurden (nach Gesamtdosen von 12 bzw. 14 mg Vincristin), fand sich eine neurofibrilläre Degeneration des Achsencylinders mit sekundärer Demyelinisation. Diese offenbar spezifische Schädigung trifft bevorzugt großkalibrige Nervenfasern und kann zum endgültigen Nervenfaserverlust führen. So war in 2 Fällen, 5 Wochen nach Vinblastinbehandlung mit 40 mg und 3 Monate nach Vincristinbehandlung mit 117 mg, eine deutliche Verarmung der Nerven an großkalibrigen Nervenfasern festzustellen. Trotz höchster Gesamtdosis von 190 mg Vincristin bot ein Fall bei fortlaufender Therapie weder Anzeichen einer neurofibrillären Degeneration noch Anhalt für eine abgelaufene Schädigung mit Nervenfaserverlust.

Daneben fanden sich in allen Suralnerven der mit Vinca-Alkaloiden behandelten Patienten Glykogenanreicherungen unterschiedlichen Ausmaßes im Cytoplasma der Schwannschen Zellen. Dieser, auch bei anderen Polyneuropathien verschiedener Genese beschriebene und damit unspezifische Befund erreicht in seiner Quantität gelegentlich exzessive Ausmaße und ist dann mit den Anzeichen einer primären Markscheidendegeneration verbunden. Sowohl für spezifische als auch für unspezifische Veränderungen an den Suralnerven konnte keine Abhängigkeit zur verabfolgten Vinca-Alkaloid-Dosis festgestellt werden.

Die cytostatische Behandlung mit den Alkaloiden der Vinca-Rosea L. Vincristinsulfat¹ und Vinblastinsulfat¹ ist mit neurologischen Komplikationen in Form einer Polyneuropathie belastet. Diese tritt nach Verabfolgung von Vincristinsulfat je nach individueller Empfindlichkeit bei einer Gesamtdosis zwischen 4 und 15 mg mit distal betonten Paraesthesien ein. Wird die Therapie fortgesetzt, können auch sensible und motorische Ausfälle hinzutreten. Diese sollen in ihrem Ausmaß eine strenge Dosisabhängigkeit aufweisen (Freund et al., 1969; Daun und Hartwich, 1971). Eine Polyneuropathie unter Vinblastinsulfat-Behandlung tritt dagegen seltener, ungefähr in 7 % eines repräsentativen Patientenkollektivs auf (Schulz et al., 1969).

Die folgende licht- und elektronenoptische Untersuchung befaßt sich mit der Frage, ob sich spezifische, durch Vinca-Alkaloide hervorgerufene Veränderungen am peripheren Nervensystem nachweisen lassen und inwieweit diese eine Dosisabhängigkeit zeigen. Zwei der fünf untersuchten Fälle beanspruchen besonderes Interesse, weil die bei ihnen verabfolgten Gesamtdosen von Vincristinsulfat mit 117 bzw. 190 mg weit über den bisher mitgeteilten liegen.

Material und Methode

Wir untersuchten die Nn. surales von 6 Patienten. Fünf von ihnen boten das klinische Bild einer Vinca-Alkaloid-Polyneuropathie. Bei dem 6. Patienten bestand vorübergehend der Verdacht auf eine sog. paraneoplastische Polyneuropathie. Vincristinsulfat hatte dieser Patient noch nicht erhalten. Die übrigen kasuistischen Daten sind der Tabelle zu entnehmen.

Die Nn. surales wurden unmittelbar nach Austritt aus der oberflächlichen Fascie entnommen. Eingriff in Halothan-Lachgas-Intubationsnarkose².

Immersionsfixierung in 6%igem gepuffertem Glutaraldehyd. Nachfixierung in 2%igem OsO₄ (Phosphatpuffer 0,1 m unter Zusatz von 0,1 m Saccharose). Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe. Eingebettet wurde in Epon 812. Anfertigung von Fein- und Semidünnschnitten mit dem Ultramikrotom Om U 2 der Fa. Reichert. Kontrastierung der Feinschnitte mit Uranylacetat und Bleicitrat nach Reynolds. Elektronenmikroskop: Zeiss EM 9. Färbung der Semidünnschnitte mit Toluidinblau und Pyroninrot nach Ito und Winchester (1963).

Lichtmikroskopische Befunde

Am Semidünnschnitt bieten die Querschnittsbilder des N. suralis der 3 Fälle von Vincristinpolyneuropathie ein unterschiedliches Bild. Nach einer Gesamtdosis von 12 mg Vincristinsulfat (Fall 1) ist eine starke Verquellung der Markscheiden vorwiegend dicker Fasern zu beobachten (Abb. 1a). Ihr Axoplasma ist eingengt und erscheint dunkler als das der intakten markhaltigen Nervenfasern.

¹ Vinceristin und Velbe der Fa. Lilly, Gießen.

² Wir danken der I. Chirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg, insbesondere Herrn Dr. M. Krause für die Durchführung der Excisionen.

Stellenweise ist es gar nicht mehr erkennbar. Die zwischen ihnen liegenden mittelstarken und kleinkalibrigen markhaltigen Nervenfasern sind nicht verändert. Insgesamt finden sich 7390 Fasern mit Markscheide pro mm^2 , was einem Normalwert in dieser Altersklasse entspricht (O'Sullivan u. Swallow, 1968).

In Fall 2 (Gesamtdosis 117 mg Vincristinsulfat) läßt der N. suralis eine Verarmung an markhaltigen Nervenfasern erkennen (Abb. 1b). Ihre Anzahl pro mm^2 beträgt 3540. Auffallend ist das Fehlen von Fasern großen Durchmessers. Auch marklose Axone sind eindeutig vermindert. Alle Nervenfasern sind zu kleinen Bündeln aneinander gelagert, welche vielfach von Fibrocyten mit zarten Ausläufern umgeben sind. Zwischen diese Bündel ziehen breite Straßen, in denen das Endoneurium locker strukturiert ist. Um Schrumpfspalten kann es sich nicht handeln. Von der innersten Lage des Perineurium ziehen lange, zarte Zellen in den Endoneuralraum hinein und umschließen Gruppen von Nervenfaserbündeln zu Pseudofaszikeln (Abb. 2). Gleichartige Zellen umfassen auch vom Perineurium her einsprossende Blutgefäße.

Der N. suralis von Fall 3 zeigt trotz einer sehr hohen Gesamtdosis von 190 mg Vincristinsulfat lichtmikroskopisch keine Veränderungen an Axonen und Markscheiden (Abb. 1c). Die Zahl markhaltiger Nervenfasern pro mm^2 beträgt 7590 und entspricht damit der Altersnorm.

Bei dem Fall von Vinblastin-Polyneuropathie (Fall 4) beobachten wir eine Verarmung an markhaltigen Nervenfasern. Die Anzahl pro mm^2 beträgt 4450. Eine Bündelung wie bei Fall 3 wird jedoch vermißt. Vielfach finden sich degenerierte markhaltige Nervenfasern, deren Markscheidenreste zwiebelschalenartig strukturiert sind und in ihrem Inneren Axone nicht mehr erkennen lassen. In den Neurothelzellen des Perineuriums fallen große Vacuolen auf.

Das Semidünnschnittbild des Suralnerven von Fall 5 (Gesamtdosis Vincristinsulfat 14 mg) entspricht dem in Fall 1 geschilderten Befund weitgehend. Alle großkalibrigen Nervenfasern weisen Schädigungen von Axoplasma und Markscheide auf. Der Achsencylinder ist auch hier dicht strukturiert, verengt und von aufgetriebenen sowie teilweise zerstörten Markscheiden umgeben. Kleinkalibrige und marklose Fasern erscheinen intakt. Unter Einbeziehung der geschädigten Nervenfasern ergibt sich eine altersentsprechende Faserdichte des N. suralis von 5100 pro mm^2 .

Die Perineuralzellen von Fall 6, welcher nicht mit Vinca-Alkaloiden behandelt worden war, enthalten ebensolche Vacuolen, wenn auch in geringerem Umfang. Ansonsten bietet dieser Nerv keine Abweichung vom normalen lichtmikroskopischen Bild. Die Anzahl markhaltiger Nervenfasern pro mm^2 ist mit 5640 im Normbereich.

Elektronenmikroskopische Befunde

Die großkalibrigen Nervenfasern von Fall 1, deren Markscheiden im lichtmikroskopischen Bild verquollen erscheinen und von deren Axoplasma nur noch Reste erkennbar sind, bieten elektronenoptisch folgendes Bild: Die Markscheidenlamellen sind in ihrer intraperiodischen Linie mehrfach aufgebrochen. Im Axoplasma liegen in Haufen Myelinfiguren, welche ebenfalls Aufspaltungen der intraperiodischen Linie aufweisen und gelegentlich an Schmidt-Lantermansche

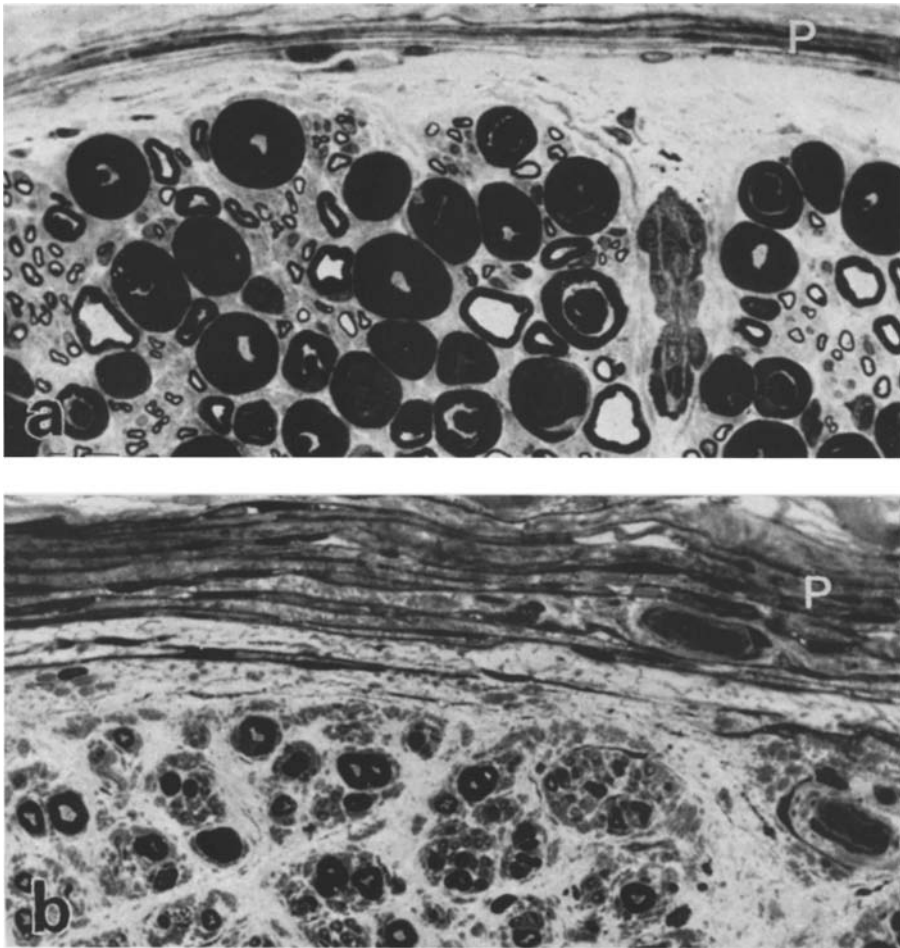


Abb. 1a—d. Querschnittsbilder des N. suralis von Fall 1, 2, 3 und 5. a Die Markscheiden großkalibriger Nervenfasern erscheinen verquollen und weisen Myelinfiguren auf. Häufig sind nur noch Reste eines eingeeengten und verdichteten Axoplasmas zu erkennen. b Deutliche Verarmung an markhaltigen und marklosen Nervenfasern, die zu Bündeln angeordnet sind. Perineurium (P). c Keine lichtmikroskopischen Veränderungen an Markscheiden und Achsen-cylindern. Regelrechte Faserdichte. d Wie bei a erscheinen die Markscheiden der großkalibrigen Nervenfasern verquollen und ihre Axone verdichtet und eingeeengt. Epon, Toluidinblau, Vergr. 500fach

Einkerbungen erinnernde Strukturen enthalten. Letztere weichen insofern vom üblichen Bild der Einkerbung ab, als in die aufgespaltenen dichten Linien eine elektronendichte Substanz eingeschlossen ist und Organellen nicht auszumachen sind (Abb. 3). Das Axoplasma dieser Nervenfasern läßt keine Neurotubuli erkennen und ist dicht angefüllt mit Neurofilamenten (Abb. 4). Tangentiale Anschnitte solcher Axone zeigen ein ungeordnetes Flechtwerk der Filamente, in dem vereinzelt Mitochondrien und Vesikel liegen (Abb. 5). Der Entmarkungsprozeß

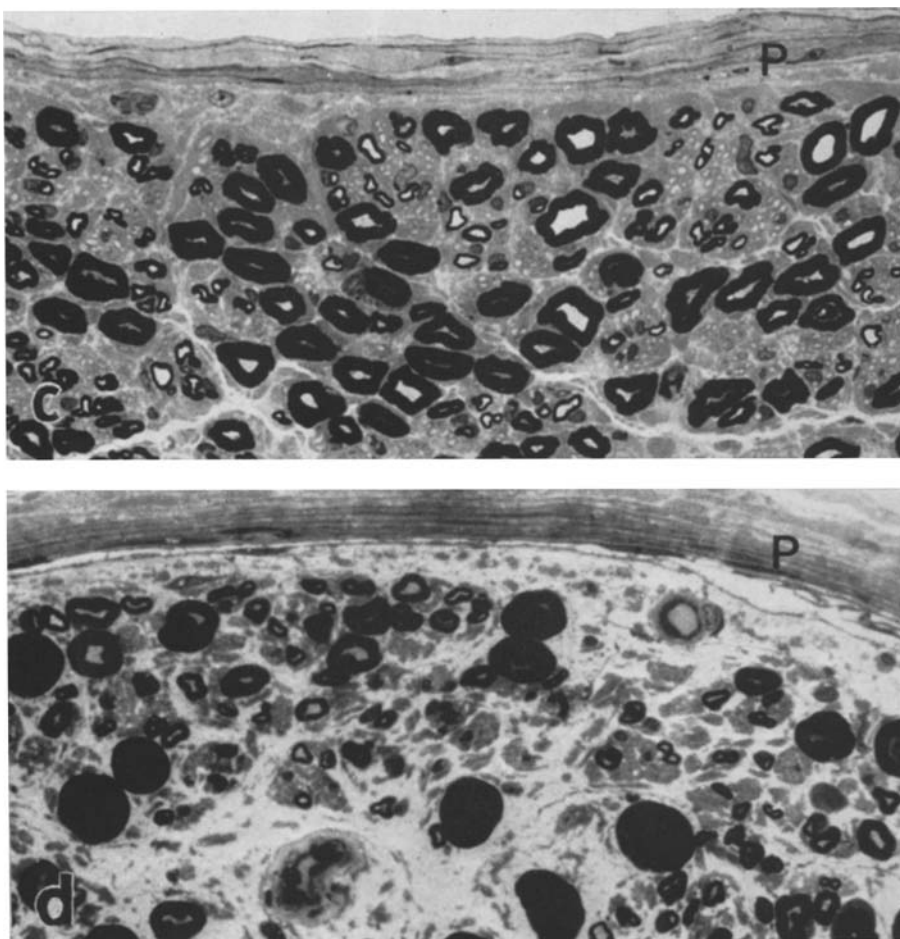


Abb. 1 c u. d.

einiger Fasern ist so weit fortgeschritten, daß nur noch spärliche Reste einer Markscheide im Cytoplasma der Schwannschen Zellen erkennbar sind (Abb. 4). Daneben enthält es reichlich Vesikel, Mitochondrien, Cytosomen und große Aggregate von Glykogengranula. Die Oberfläche solcher Schwannscher Zellen ist durch zahlreiche Fortsätze unruhig gestaltet. An mittelkalibrigen Nervenfasern finden sich nur selten Zeichen der Markscheidenschädigung, jedoch ist ein deutlicher Verlust an Neurotubuli erkennbar. Die Neurofilamente sind hier aber nicht in gleicher Weise vermehrt wie bei den dicken Nervenfasern, deren Markscheiden zerfallen. Auch bei diesen Fasern findet sich reichlich Glykogen im Cytoplasma der Schwannschen Zelle. Vermehrt Glykogen sieht man auch in den Schwannschen Zellen der kleinkalibrigen Nervenfasern und in den Remakschen Zellen der marklosen, ohne daß ihr Axoplasma Auffälligkeiten zeigt.

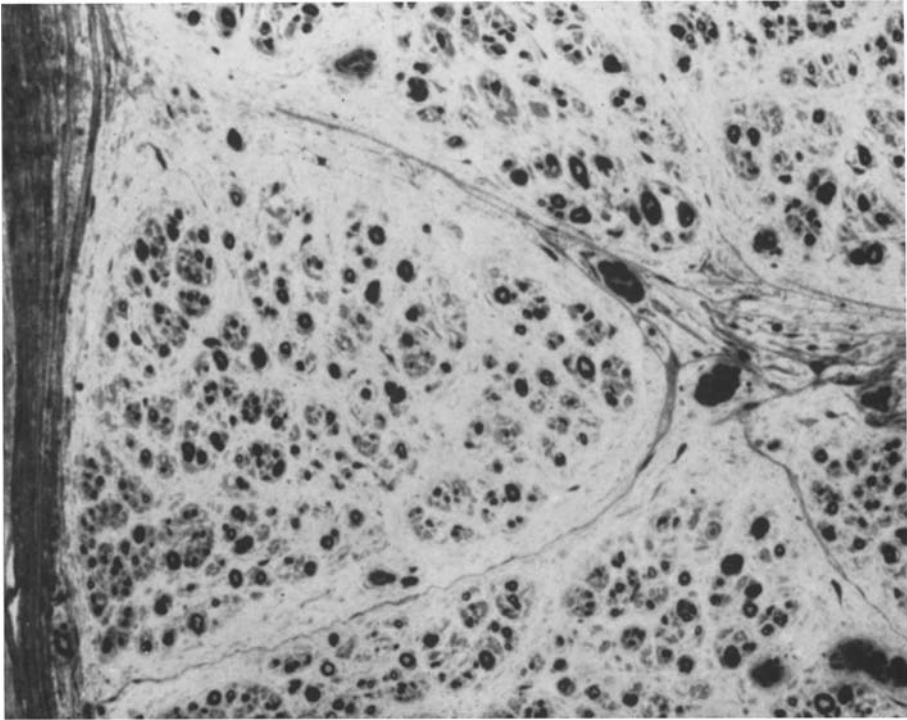


Abb. 2. N. suralis von Fall 2. Beachte die Bildung von Pseudofaszikeln durch schlanke, vom Perineurium einstrahlende Zellen, welche auch einsprossende Blutgefäße umscheiden. Epon, Toluidinblau, Vergr. 200fach

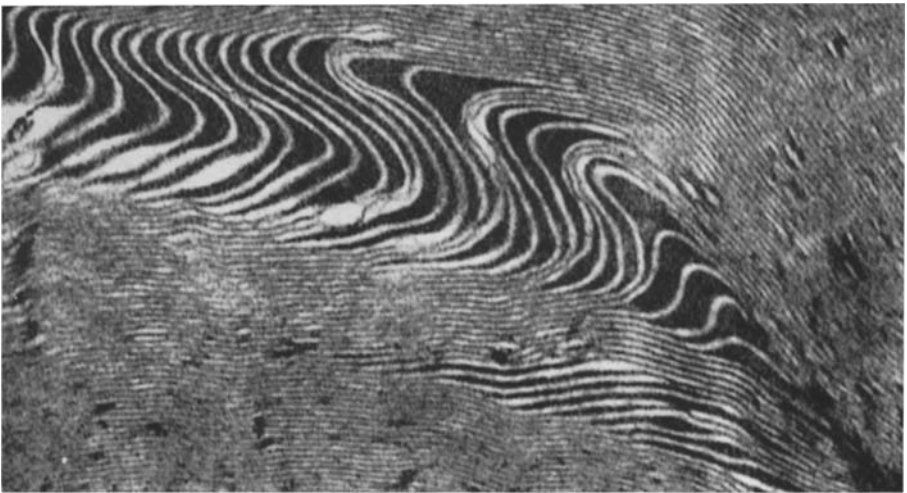


Abb. 3. Markscheide längs, N. suralis, Fall 1. Die sich im Sinne einer Schmidt-Lantermanschen Einkerbung aufspaltende dichte Linie enthält elektronendichtes Material. Optisch leere Spalträume: Aufspaltungen der Markscheide im intraperiodischen Bereich. Uranylacetat, Bleicitrat, Vergr. 56000fach

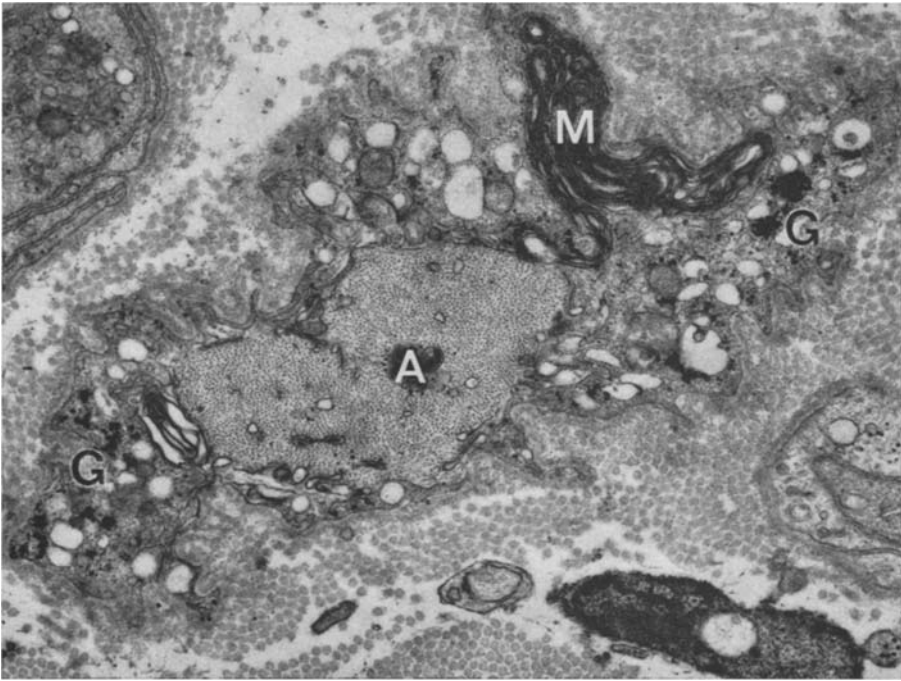


Abb. 4. *N. suralis*, Fall 1. Markhaltige Nervenfaser mit neurofibrillärer Degeneration und sekundärer Entmarkung. Axoplasma (A) feingepunktet durch ideale Querschnitte der Neurofilamente. Markscheidenreste (M) und Glykogen (G) im Cytoplasma der Schwannschen Zelle. Beachte die vesikelförmigen Auftreibungen des glatten endoplasmatischen Reticulum und die durch Fortsätze unruhig gestaltete Oberfläche der Schwannschen Zelle. Uranylacetat, Bleicitrat, Vergr. 16800fach

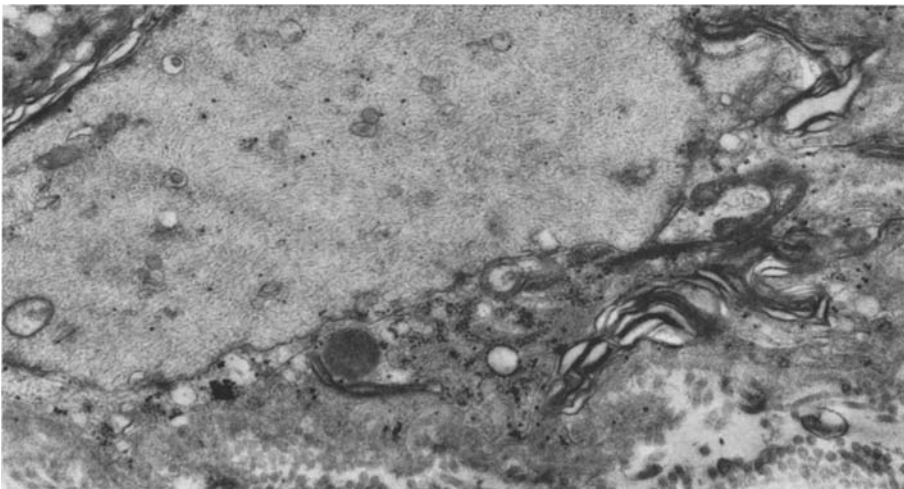


Abb. 5. *N. suralis*, Fall 1. Neurofibrilläre Degeneration mit sekundärer Entmarkung. Im tangentialen Anschnitt kommt ein ungeordnetes Flechtwerk der Neurofibrillen zur Darstellung. Uranylacetat, Bleicitrat, Vergr. 16800fach



Abb. 6. N. suralis, Fall 2. Anhäufung von Glykogen im Cytoplasma der Schwannschen Zelle. Schrägschnitt durch eine kleinkalibrige markhaltige Nervenfasern im Bereich einer Schmidt-Lantermanschen Einkerbung. Desmosomenähnliche Strukturen im äußeren Abschnitt der Einkerbung (↓). Uranylacetat, Bleicitrat, Vergr. 16800fach

Die markhaltigen Nervenfasern in Fall 2, welche entsprechend dem lichtmikroskopischen Bild mittleres und kleines Kaliber besitzen, weisen überwiegend intakte Markscheiden auf.

Nur vereinzelt stößt man auf in Abbau befindliche Myelinscheiden. Die zugehörigen Achsencylinder enthalten sowohl Neurotubuli als auch Neurofilamente. Letztere sind nicht vermehrt. Auffälligster Befund an allen markhaltigen Nervenfasern ist der Glykogenreichtum der Schwannschen Zellen, welcher exzessive Ausmaße annehmen kann (Abb. 6). Der lichtmikroskopisch erhobene Befund einer Verarmung an marklosen Nervenfasern bestätigt sich elektronenoptisch. Es finden sich Remaksche Zellen mit verzweigten Fortsätzen, welche keine Axone mehr umschließen. Sie umschließen jedoch Kollagenfaserbündel in einem ange deuteten Spiralierungsprozeß (Abb. 7).

Die Kollagenfibrillen des Endoneuralraumes sind insgesamt auffallend locker gepackt. An die, wie oben beschrieben, in Bündeln angeordneten Nervenfasern lagern sich entweder schlanke Fortsätze von Schwannschen Zellen oder auch von Fibrocyten an. Letztere besitzen keine Basalmembranen; das trifft auch für diejenigen Zellen zu, die den Endoneuralraum auf langen Strecken durchziehen und unterteilen. Sie müssen deshalb ebenfalls als Fibrocyten angesehen werden.

Auch elektronenoptisch sind im N. suralis von Fall 3, mit dem lichtmikroskopischen Bild übereinstimmend, die Markscheiden intakt. Das Axoplasma ist mit Neurotubuli, Neurofilamenten und Organellen in üblicher Weise ausgestattet. Es findet sich jedoch reichlich Glykogen sowohl im Axoplasma der markhaltigen Nervenfasern als auch im Cytoplasma der peripheren Gliazellen. In den Schwann-

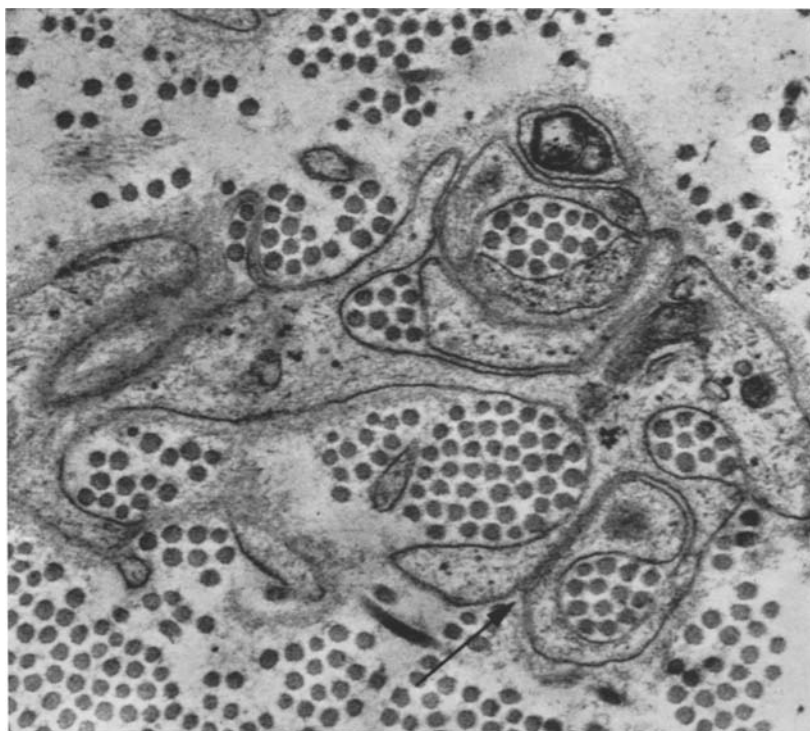


Abb. 7. N. suralis, Fall 2. Fortsätze einer Remakschen Zelle, die keinen Achsencylinder enthält, umgreifen taschenförmig und in einem angedeuteten Spiralisierungsprozeß (↓) gebündelte Kollagenfibrillen. Uranylacetat, Bleicitrat, Vergr. 40000fach

schen und Remakschen Zellen ist es in Form von größeren Aggregaten angeordnet, jedoch nicht so reichlich vorhanden wie bei Fall 2 beschrieben.

Die Feinstruktur der großen lamellierten Degenerationsprodukte markhaltiger Nervenfasern in Fall 4 ließ sich nicht ermitteln, da diese beim Schneidevorgang herausbrachen. Viele großkalibrige markhaltige Nervenfasern haben einen im Verhältnis zur Markscheidendicke stark verengten Achsencylinder (Abb. 8). Die Markscheidenperiodik dieser Fasern ist normal. Sie weist gelegentlich elektronendichte Einlagerungen auf, die nach dem Bauprinzip der Schmidt-Lantermanschen Einkerbung angeordnet sind und innerhalb der sich öffnenden major dense line liegen (Abb. 8).

Daneben finden sich vereinzelt Anzeichen der oben beschriebenen neurofibrillären Degeneration in einzelnen dicken markhaltigen Fasern. Die Achsencylinder der kleinkalibrigen Fasern sind unauffällig. Ihre Schwannschen Zellen sind jedoch in unterschiedlichem Ausmaß geschädigt. Sie enthalten Glykogengranula in wechselnder Menge. Die größten Glykogenanreicherungen sind anzutreffen, wenn die Markscheide in Abbau begriffen ist (Abb. 9).

Bei den schon lichtmikroskopisch erkennbaren Schädigungen der großkalibrigen Nervenfasern von Fall 5 handelt es sich ebenso, wie in Fall 1 beschrieben, um



Abb. 8. N. suralis, Fall 4. Markhaltige Nervenfaser mit ausgeprägtem Mißverhältnis von Achsencylinderdurchmesser zu Markscheidendicke. Die Markscheide zeigt den Einschluß von elektronendichtem Material in die sich öffnende major dense-line (1 und 2). In 1 entspricht seine Anordnung der einer quer getroffenen Incisur. Uranylacetat, Bleicitrat, Vergr. 12000fach

eine neurofibrilläre Degeneration der Achsencylinder und um Demyelinisationsphänomene. Eine mit dem Verlust von Neurotubuli verbundene Anhäufung von Neurofilamenten läßt sich auch an einigen marklosen Nervenfasern nachweisen. In den Schwannschen Zellen der Fasern unterschiedlichsten Kalibers sind reichlich Glykogengranula zumeist in Haufen enthalten.

Außer den schon im lichtmikroskopischen Bild aufgefallenen Vacuolen im Perineurium ließen sich in Fall 6 elektronenoptisch keine von der Norm abweichenden Befunde erheben.

Diskussion

Vincristinsulfat und Vinblastinsulfat greifen wie das Colchicin als Spindelgifte in die Mitose während der Metaphase ein (Palmer et al., 1960; Cardinali et al., 1961, 1963). So beobachteten George et al. (1965) an Vincristinsulfat-exponierten Hela-Zellkulturen ein Fehlen der Tubuli des Spindelapparates als Zeichen der gestörten Mitose. Eine Zerstörung des Spindelapparates durch Vinblastinsulfat wurde von Siebs (1963) und Malavista et al. (1968) beschrieben.

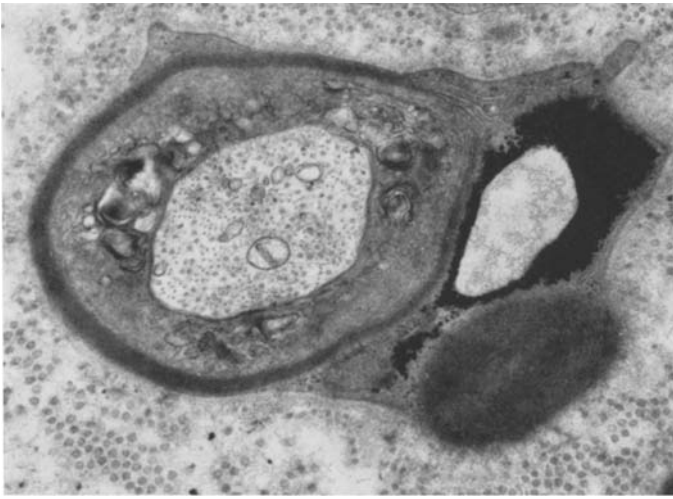


Abb. 9. N. suralis, Fall 4. Beginnende Demyelinisation einer kleinkalibrigen markhaltigen Nervenfasern in Nähe des Ranvierschen Schnürringes. Das Axoplasma zeigt keine Veränderungen. Im Cytoplasma der Schwannschen Zelle ist um eine Vacuole reichlich Glykogen angestaut. Uranylacetat, Bleicitrat, Vergr. 16800fach

Auch an der Ganglienzelle greifen die Vinca-Alkaloide ebenso wie Colchicin und auch Podophyllin an mikrotubulären Strukturen, den Neurotubuli, an (Wisniewski u. Terry, 1967; Wisniewski et al., 1968; Seil u. Lampert, 1968; Journey et al., 1969; Shelanski u. Wisniewski, 1969; Hirano u. Zimmermann, 1971; Hökfelt u. Dahlström, 1971). Ihre Zerstörung geht mit einer neurofibrillären Proliferation einher. Neurotubuli sind wie andere Mikrotubuli aus filamentären Untereinheiten, sog. Protofilamenten aufgebaut (Philips, 1966; Wisniewski et al., 1968). Die Untersuchungen von Wisniewski et al. (1968) legen nahe, daß es sich bei den Neurofilamenten um eben diese Baueinheiten handelt. Die genannten Spindelgifte verursachen im Rahmen der neurofibrillären Degeneration die Auflösung der Neurotubuli zu Neurofilamenten. Eine Reversibilität dieses Vorganges, d.h. Aufbau von Neurotubuli aus Neurofilamenten, ist an Zellkulturen nach Auswaschung des Cytostaticums und im Tierversuch nach ausreichend langem Intervall zwischen Applikation der Spindelgifte und Untersuchung der Tiere beobachtet worden, und zwar für Vinblastinsulfat, Colchicin und Podophyllin (Seil u. Lampert, 1968; Wisniewski et al., 1968). Nach Untersuchungen von Seil und Lampert (1968) scheint eine durch Vincristinsulfat hervorgerufene neurofibrilläre Degeneration irreversibel zu sein.

Den Neurotubuli wird eine Funktion im Rahmen des axoplasmatischen Transports zugeschrieben (De Robertis, 1964; Taylor, 1967; Schmitt, 1968; Hökfelt u. Dahlström, 1971).

Demnach wäre der Ablauf einer Vinca-Alkaloidschädigung des peripheren Nerven in folgende Phasen zu unterteilen: 1. Zerstörung und Anhäufung von Neurofilamenten, 2. Beeinträchtigung des axoplasmatischen Flusses, die zur axonalen Degeneration führt, 3. sekundäre Demyelinisation.

Eine auf die axonale Degeneration folgende, also sekundäre Entmarkung ist für die urämische und Fälle von alkoholischer Polyneuropathie beschrieben (Dyck et al., 1971; Bischoff, 1970, 1971).

Zeichen einer neurofibrillären Degeneration, welche offenbar *spezifisches* ultrastrukturelles Substrat der von Vinca-Alkaloiden verursachten Schädigung des Nervensystems ist, fanden sich in unserem Untersuchungsgut in Fall 1 (nach 12 mg Vincristinsulfat) und Fall 5 (nach 14 mg Vincristinsulfat), die beide während fortlaufender Therapie biopsiert wurden. Die Schädigung betrifft bevorzugt großkalibrige Nervenfasern und kann zum Verlust von Nervenfasern führen, wie Fall 2 und 4 zeigen, die 3 Monate bzw. 5 Wochen nach Beendigung der Therapie untersucht wurden. Während in Fall 2 eine neurofibrilläre Degeneration nicht mehr nachweisbar ist, da fast alle großkalibrigen Nervenfasern verschwunden sind, ist in Fall 4 der Prozeß der neurofibrillären Degeneration noch eben erkennbar. Daß von ihm auch marklose Axone betroffen werden können, legen Fall 2 und 5 nahe. So finden wir in Fall 2 einen Verlust und in Fall 5 eine frische neurofibrilläre Degeneration dieses Fasertyps. Trotz höchster Gesamtdosis von Vincristinsulfat (190 mg) bietet der N. suralis von Fall 3 weder Zeichen der neurofibrillären Degeneration noch Anhalt für eine abgelaufene Schädigung mit Nervenfaserverfall.

Unspezifische Veränderungen an den Nervenfasern in Form von Glykogeneinlagerungen im Cytoplasma der Schwannschen Zellen, welche auf eine metabolische Störung hindeuten, finden sich in allen Nn. surales unseres Untersuchungsgutes mit Vinca-Alkaloid-Polyneuropathie. Sie werden bei Polyneuropathien unterschiedlichster Genese ebenfalls beschrieben: Diabetes mellitus (Bischoff, 1968, 1970), Alkohol (Bischoff, 1970, 1971), Myxödem, Niemann-Pick (Bischoff, 1970) und Urämie (Dyck et al., 1971). In Fall 2 und 4 nimmt die Anreicherung von Glykogen in den Schwannschen Zellen extreme Ausmaße an (Abb. 6 u. 9). Bei intaktem Axoplasma weist dieser Befund auf eine primäre Schädigung der Schwannschen Zelle hin. Diese findet man in beiden Fällen bis zur Demyelinisation fortgeschritten (Abb. 9).

Anhaltspunkt für eine Markscheidenschädigung geben auch jene in Fall 1, 4 und 5 beschriebenen elektronendichten Einlagerungen in die Markscheidenperioden, welche in ihrem Aufbau an die Schmidt-Lantermanschen Einkerbungen erinnern, jedoch die dort üblicherweise anzutreffenden Strukturen: Mikrotubulus, dense bodies und Vesikel vermissen lassen. Die Einlagerungen von elektronendichtem Material in die Markscheiden werden in Fall 1 und 5 bei sekundärer Entmarkung nach neurofibrillärer Degeneration beobachtet und treten auch in Fall 4 bei sonst intakter Markscheide auf.

Die für Fall 2 beschriebene Umwicklung von Kollagenfibrillenbündeln durch Remaksche Zellen wird, wenn auch in geringerem Umfang, bei den anderen untersuchten Suralnerven, deren Gliazellen Axone enthalten, angetroffen. Man könnte auch mit Bischoff (1970) wegen des gehäuften Vorkommens an eine reaktive Erkrankung der Remakschen Zelle denken.

Inwieweit die von uns als unspezifisch angesehenen Veränderungen an der Schwannschen Zelle und ihrem Produkt, der Markscheide, durch Vinca-Alkaloide hervorgerufen werden, läßt sich nicht ermitteln. Ob sie mit dem Grundleiden im Sinne sog. paraneoplastischer Phänomene in Zusammenhang stehen oder durch

Tabelle 1. Übersicht über Patientengut, Grunderkrankungen, Vinca-Alkaloidosen, weitere Cytostatica^a und neurologische Ausfälle

Fall Nr.	Diagnose	Gesamt-Vinca-Alkaloid-Dosis	Biopsiezeitpunkt	Weitere Cytostatica	Neurologische Ausfälle
1 J.N., 15 J. ♂	Akute entdifferenzierte Leukämie	12 mg Vincristinsulfat	während Therapie	Daunomycin Cytosin-Arabinosid ∅	Paraesth., angedeutete Atrophie und Parese Peronealgruppe, BER bds. ∅ Vibration (↓)
2 J.H., 56 J. ♂	Akute promyelocytäre Leukämie	117 mg Vincristinsulfat	3 Monate nach Therapie	Daunomycin, Cytosin-Arabinosid, 6 Mercaptopurin, Amethopterin Adriamycin Endoxan	Paraesth., BER (+)/∅, Sens. und troph. Störungen der Füße und Unterschenkel
3 V.L., 50 J. ♀	Akute entdifferenzierte Leukämie	190 mg Vincristinsulfat	während Therapie	6 Mercaptopurin Amethopterin ∅	leichte Paraesth., leichte Parese der Hüftbeuger und Peronealgruppe, ASR bds. ∅, Vibration (↓)
4 W.G., 25 J. ♂	Lymphogranulomatose IV B mit Verschlussikterus	40 mg Vinblastinsulfat	5 Wochen nach Therapie	∅ Procabazin	Brennschmerzen (!) und schwere sens. Störungen der Unterschenkel und Füße, erhebliche Peroneusparesis bds., Areflexie
5 L.H., 57 J. ♂	Lymphogranulomatose IV B	14 mg Vincristinsulfat 800 mg Vinblastinsulfat vor 6 Jahren	sofort nach Therapie	Procabazin nach Vinblastinsulfat, mit Vincristinsulfat Endoxan und Procabazin (De Vita)	Paraesth., sens. Störungen ges. Unterarm bzw. Unterschenkel, Distal betonte Paresen der Extr. und leichtere von Schulter- und Beckengürtel BER (+)/∅, PSR und ASR bds. ∅
6 J.C., 52 J. ♂	Akute entdifferenzierte Leukämie	∅		6 Mercaptopurin Daunomycin	Passagere Paraesth., ASR bds. ∅

^a Vor Vinca-Alkaloid-Therapie gegebene oberhalb des Querbalkens, danach gegebene unterhalb angeführt.

andere Cytostatica (s. Tabelle 1) hervorgerufen wurden, läßt sich morphologisch ebensowenig entscheiden.

Eine Dosisabhängigkeit, wie sie von Daun und Hartwich (1971) und Freund et al. (1969) nach elektrophysiologischen und klinischen Kriterien aufgestellt wurde, läßt sich in unserem Untersuchungsgut weder für spezifische noch für unspezifische degenerative Veränderungen des N. suralis nachweisen. Es ist bemerkenswert, daß auf der einen Seite nach Gesamtdosen von 12 bzw. 14 mg Vincristinsulfat schwere neurofibrilläre Degenerationen beobachtet werden, und auf der anderen Seite nach einer Langzeitbehandlung mit Vincristinsulfat (Gesamtdosis 190 mg) der N. suralis nur geringe, lediglich elektronenoptisch feststellbare Veränderungen aufweist. Somit wird durch Fall 3 auch morphologisch belegt, daß im Einzelfall eine Langzeitbehandlung mit Vincristinsulfat (1 mg/Woche) über mehrere Jahre möglich ist. In Fall 2 wurde 27 Monate mit einer 1 mg-Wochendosis Vincristinsulfat behandelt. Das Medikament hat zwar, wie die Suralisbiopsie ergab, erhebliche Schäden am peripheren Nerven hervorgerufen, diese waren klinisch jedoch nicht so gravierend, daß die Therapie aus diesem Grunde hätte abgebrochen werden müssen. Auch in Fall 1 konnte trotz des Biopsiebefundes weiter behandelt werden. Insgesamt erhielt der Patient 34 mg Vincristinsulfat. Zu einer Progredienz der neurologischen Erscheinungen kam es nicht. Abgebrochen werden mußte die Behandlung wie in Fall 2 wegen eines Leukämierezidivs, das nach einem halben Jahr eintrat.

Die besonders schwer verlaufende Polyneuropathie in Fall 4 nach nur 40 mg Vinblastinsulfat kann auf einen durch die Grundkrankheit Lymphogranulomatose hervorgerufenen Verschußikterus zurückgeführt werden, da Vinblastinsulfat überwiegend über die Galle ausgeschieden wird (Beer, 1964), und es somit zu einem Kumulationseffekt gekommen sein mag. In Fall 5 waren die neurologischen Ausfälle so erheblich, daß die Vinca-Alkaloid-Therapie abgebrochen werden mußte.

Der primäre Angriffspunkt der Vinca-Alkaloide am Nervensystem war lange umstritten. Während noch Slotwiner et al. (1966) und Anderson et al. (1967) nach tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten annahmen, daß Vincristinsulfat lediglich die Skelettmuskulatur in Form einer sphäromembranösen Degeneration schädige und keine Läsionen des peripheren Nerven hervorrufe, konnten Gottschalk et al. (1968) am gleichen Versuchstier durch Vincristinsulfat eine Polyneuropathie erzeugen. Sie fanden lichtmikroskopisch am histologischen Schnitt und gezupften Nervenfasern eine axonale Degeneration. Identische Befunde wurden von ihnen an 2 Patienten erhoben, die wegen Lymphogranulomatose bzw. Reticulumzellsarkom mit Vinblastinsulfat und Vincristinsulfat behandelt worden waren und das klinische Bild einer Polyneuropathie boten.

Jeweils 3 Fälle von Polyneuropathie Vincristinsulfatbehandelter Leukosen wurden von Moress et al. (1967) und McLeod u. Penny (1969) lichtmikroskopisch untersucht. Als morphologisches Substrat wurde in den Fällen, bei denen es sich eindeutig um eine Vinca-Alkaloid-Polyneuropathie handelte, ebenfalls eine axonale Degeneration gefunden. Während Moress et al. (1967) außerdem eine unterschiedlich stark ausgeprägte Demyelinisation der markhaltigen Nervenfasern beschreiben, sprechen McLeod u. Penny (1969) die gleichfalls gefundene Markscheiden-schädigung als segmentale Demyelinisation an. Der Prozeß der axonalen Degeneration konnte in jenen lichtmikroskopischen Untersuchungen nicht näher analysiert werden.

Literatur

- Anderson, P. J., Song, S. K., Slotwiner, P.: The fine structure of spheromembranous degeneration of skeletal muscle induced by vincristine. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **26**, 15—24 (1967).
 Beer, G. T.: Zit. Fusenig, N. E., und Obrecht, P. (1969).

- Bischoff, A.: Diabetische Neuropathie. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 237—241 (1968).
- Bischoff, A.: (Hrsg.) *Ultrastructure of the peripheral nervous system and sense organs*. Stuttgart: Georg Thieme 1970.
- Bischoff, A.: Die alkoholische Polyneuropathie. *Dtsch. med. Wschr.* **96**, 317—322 (1971).
- Cardinali, G., Cardinali, G., Blair, J.: The stathmokinetic effect of vincalukoblastine on normal bone marrow and leukemic cells. *Cancer Res.* **21**, 1542—1544 (1961).
- Cardinali, G., Cardinali, G., Enein, M. A.: Studies on the antimitotic activity of leurocristine. *Blood* **21**, 102—110 (1963).
- Daun, H., Hartwich, G.: Die Vincristin-Polyneuritis. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **39**, 151—165 (1971).
- De Robertis, E. D. P.: *Histophysiology of synapses and neurosecretion*. New York: The Macmillan Company 1964.
- Dyck, P., Johnson, W. J., Lambert, E. H., O'Brien, P. C.: Segmental demyelination secondary to axonal degeneration in uremic neuropathy. *Mayo Clin. Proc.* **46**, 400—431 (1971).
- Freund, H. J., Kendel, K., Obrecht, P.: Zur Klinik und Pathophysiologie der Vincristin-wirkung am Nervensystem. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **196**, 319—330 (1969).
- Fusenig, N. E., Obrecht, P.: Der Wirkungsmechanismus der Vinca-Alkaloide. Internationales Symposium über die Anwendung der Vinca-Alkaloide Velbe und Vincristin. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1969.
- Gamble, H. J.: Comparative electron-microscopic observations on the connective tissues of a peripheral nerve and a spinal nerve root in the rat. *J. Anat. (Lond.)* **98**, 17—25 (1964).
- Gamble, H. J., Eames, R. A.: An electron microscope study of the connective tissues of human peripheral nerve. *J. Anat. (Lond.)* **98**, 655—663 (1964).
- George, P., Journey, L. J., Goldstein, M. N.: Effect of vincristine on the fine structure of HeLa cells during mitosis. *J. nat. Cancer Inst.* **35**, 355—361 (1965).
- Gottschalk, P., Dyck, P. J., Kiely, J. M.: Vinca alkaloid neuropathy: Nerve biopsy studies in rats and in man. *Neurology (Minneap.)* **18**, 875—882 (1968).
- Hirano, A., Zimmermann, H. M.: Glial filaments in the myelin sheath after vinblastine implantation. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **30**, 63—67 (1971).
- Höckfelt, T., Dahlström, A.: Effects of two mitosis inhibitors (colchicine and vinblastine) on the distribution and axonal transport of noradrenaline storage particles, studies by fluorescence and electron microscopy. *Z. Zellforsch.* **119**, 460—482 (1971).
- Ito, S., Winchester, R. J.: The fine structure of the gastric mucosa in the bat. *J. Cell Biol.* **16**, 541—578 (1963).
- Journey, L. J., Burdman, J. A., Whaley, A.: Electron microscopic study of spinal ganglia from vincristine treated mice. *J. nat. Cancer Inst.* **43**, 603—607 (1969).
- Malavista, S. E., Bensh, K. G., Sato, H.: Vinblastine and griseofulvin reversibly disrupt the living mitotic spindle. *Science* **160**, 770—772 (1968).
- McLeod, I. G., Penny, R.: Vincristine neuropathy; an electrophysiological and histological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **32**, 297—304 (1969).
- Moress, G., D'Agostino, A. N., Jarcho, L. W.: Neuropathy in lymphoblastic leukemia treated with vincristine. *Arch. Neurol. (Chic.)* **16**, 377—384 (1967).
- O'Sullivan, D. J., Swallow, M.: The fibre size and content of the radial and sural nerves. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **31**, 464—470 (1968).
- Palmer, C. G., Livengood, A. K., Warren, A. K., Simpson, P. J., Johnson, I. S.: The action of vincalukoblastine on mitosis in vitro. *Exp. Cell Res.* **20**, 198—265 (1960).
- Phillips, D. M.: Substructure of flagellar tubules. *J. Cell Biol.* **31**, 635—638 (1966).
- Schmitt, F. O.: The molecular biology of neural fibrous proteins. *Neurosci. Res. Progr. Bull.* **6**, 119—144 (1968).
- Schulz, E., Jüngling, W., Hausmann, K.: Langzeitbehandlung der fortgeschrittenen Lymphogranulomatose mit Vinblastin-Sulfat. *Klin. Wschr.* **47**, 183—190 (1969).
- Seil, J. F., Lampert, P. W.: Neurofibrillary tangles induced by vincristine and vinblastin-sulfate in central and peripheral neurons in vitro. *Exp. Neurol.* **21**, 219—230 (1968).
- Shelansky, M. L., Wisniewski, H.: Neurofibrillary degeneration induced by vincristine therapy. *Arch. Neurol. (Chic.)* **20**, 199—206 (1969).
- Siebs, W.: Mitoseablaufstörungen. III. Mitteilung: Zur Wirkung von Vincalukoblastin auf normale und maligne Zellen in vitro. *Z. Zellforsch.* **61**, 231—275 (1963).

- Slotwiner, P., Song, S. K., Aderson, P. J., Spheromembranous degeneration of muscle induced by vincristine. *Arch. Neurol. (Chic.)* **15**, 172—176 (1966).
- Taylor, E. W.: Contractile proteins and cytoplasmic movement. *Neurosci. Res. Progr. Bull.* **5**, 333—337 (1967).
- Wisniewski, H., Shelanski, M. L., Terry, R. D.: Effects of mitotic spindle inhibitors on neurotubules and neurofilaments in anterior horn cell. *J. Cell. Biol* **38**, 224—230 (1968).
- Wisniewski, H., Terry, R. D.: Experimental colchicine encephalopathy. I. Induction of neurofibrillary degeneration. *Lab. Invest.* **17**, 577—587 (1967).

Dr. med. U. Wulfhekel
Anatomisches Institut
der Universität Hamburg
D-2000 Hamburg 20
Martinistraße 52
Bundesrepublik Deutschland