

XXI.

Aus der medizinischen Klinik zu Bonn (Direktor: Geh.-Rat Professor Fr. Schultze).

Anatomischer Befund bei progressiver Muskeldystrophie in den ersten Lebensjahren.

Von

Professor Finkelnburg.

(Mit Tafel X. XI.)

Trotz der ausserordentlich grossen Zahl von Arbeiten über die progressive Muskeldystrophie liegen Mitteilungen über anatomische, das Nervensystem mit umfassende Befunde, die bei Dystrophikern in den ersten Lebensjahren erhoben werden konnten, so gut wie gar nicht vor. Denn wenn auch der Beginn des Leidens sich recht häufig bis in die früheste Kindheit verfolgen lässt, wie in den Beobachtungen von Landouzy und Dejerine¹⁾, Schultze²⁾ Blocq³⁾, Keferstein⁴⁾ und anderen, so schreitet doch der Prozess in der Regel so langsam fort, dass ein frühzeitiger Tod infolge des Leidens zu den Seltenheiten gehört. Der histologische Befund bei ausgedehnter Dystrophie in den ersten Lebensjahren beansprucht nun gerade dadurch besonderes Interesse, dass wir das Auftreten der Muskelveränderungen an dem noch in der Entwicklung begriffenen Muskel-Nervensystem verfolgen können; für die strittige Frage nach der neuropathischen oder primär myopathischen Natur des Leidens werden also solche jugendliche Fälle, in denen eine genaue Untersuchung des Nervensystems auch mit Hilfe der neuen Zelluntersuchungen möglich ist, als weiteres, nicht unwichtiges Material in Betracht kommen.

Beobachtung.

Vorgeschichte. Der 21 Monate alte R. L. stammt von gesunden Eltern; keine hereditäre Belastung. Potus, Lues negiert. Am 8. Februar 1903 wurde das Kind in sehr elendem Zustand in die Klinik aufgenommen. Der mit der Brust genährte, ohne Kunsthilfe geborene Knabe hatte sich nach Angabe der Mutter bis zum 11. Monat sehr gut entwickelt. Er konnte mit 6 Monaten allein im Bettchen sitzen und machte mit 9 Monaten die ersten Stehversuche.

Vom 11. Monat an „liess sich das Kind hängen“. Es stellte sich nicht mehr, beim Sitzen sank es nach vorn zusammen, so dass es durch Gurte gehalten werden musste. Der behandelnde Arzt konnte keinerlei rhachitische Erscheinungen feststellen. Im 12. oder 13. Monat bemerkte die Mutter, dass das Kind die Arme schlechter heben konnte und nicht mehr nach dem Trinkbecher griff, während es die Händchen bei herabhängenden Armen noch zum Spielen benutzte. Dann stellte sich beim Aufrichten auch ein stärkeres Wackeln des Kopfes ein, bis in den letzten Monaten der Kopf ohne Stütze nicht mehr ordentlich hoch gehoben werden konnte. Schlucken ging ohne Beschwerden. Die Beine wurden in letzter Zeit weniger bewegt wie früher, beim Aufsetzen knickte das Kind sofort zusammen. Einige Tage vor der Aufnahme in die Klinik stellte sich Husten und Fieber ein.

Status praesens. Das für sein Alter gut entwickelte Kind ist leicht zyanotisch und hat eine stark beschleunigte Atmung. Drüenschwellungen Ödeme, Exantheme bestehen nicht; keine rhachitischen Veränderungen. Über beiden Lungen finden sich feuchte Rasselgeräusche. Über den hinteren unteren Lungenabschnitten ist der Klopfeschall abgeschwächt; Rachen frei von Belag; an den übrigen Brust- und Unterleibsorganen nichts Krankhaftes. Puls stark beschleunigt, 130 bis 140 Schläge in der Minute. Temp. 38,6.

Beim ersten Blick fällt das starke Volumen der Wadenmuskulatur auf gegenüber der atrophisch erscheinenden Oberarm- und Schultergegend; auch die Glutäalmuskeln erscheinen voluminöser wie normal und fühlen sich ebenso wie die Waden sehr weich an. Die von der Unterlage erhobenen Beine fallen schlaff herunter. Bei Nadelstichen werden dieselben etwas angezogen und die Zehen lebhaft bewegt. Streckung im Kniegelenk scheint nicht möglich zu sein. Die Gegend der Deltoidei ist beiderseits deutlich atrophisch, ebenso die Oberarmmuskulatur, während an den Unterarmen und Händen keine deutliche Atrophie erkennbar ist. Die erhobenen Arme fallen schlaff herunter. Beuge- und Streckbewegungen im Ellenbogengelenk werden etwas ausgeführt. Der Fingerschluss ist kräftig. Die Schulterblätter haben eine normale Stellung. Das Kind kann ohne Stütze nicht sitzen, es sinkt sofort nach vorne zusammen. Ebenso wenig kann der Kopf ohne Stütze gerade gehalten werden. Beim Weinen prägen sich beide Nasolabialfurchen gleichmässig gut aus.

Die Pupillen ziehen sich bei Lichteinfall gut zusammen. Der Tricepsreflex ist deutlich auslösbar; an den Beinen sind die Sehnenreflexe nicht zu erhalten. Die Bauchdeckenreflexe sind lebhaft, der Plantarreflex mittelstark; dabei ist eine Dorsalflexion der Zehen häufig zu beobachten.

Eine elektrische Untersuchung konnte nur einmal vorgenommen werden; ausser im *M. quadriceps*, *deltoideus* und *biceps* war bei mittelstarken faradischen und galvanischen Strömen eine deutliche kurze Zuckung zu erhalten.

Das Kind starb am 3. Tage nach der Aufnahme in die Klinik. Zwei weitere in den Jahren 1903 und 1905 geborene Kinder sind ebenfalls an Dystrophie erkrankt — Untersuchung im 18. und 24. Lebensmonat — und beide an den Folgen einer leichten kapillären Bronchitis gestorben. Eine Sektion dieser Kinder wurde nicht gestattet.

Bei der 18 Stunden p. m. vorgenommenen Obduktion fanden sich in den Lungen zahlreiche broncho-pneumonische Herde; im übrigen ergaben

die inneren Organe keinen krankhaften Befund. Die Knochen boten keine Zeichen von Rhachitis. Auf dem Durchschnitte erschienen die behufs genauerer Untersuchung während der Totenstarre herausgenommenen Muskeln, *Mm. pectoralis* rechts, *deltoideus* beiderseits, *biceps* beiderseits, *triceps*, *glutaei*, *erector trunci*, *quadriceps*, *gastrocnemius*, *interossei*, *rectus abdominis*, *diaphragma* grösstenteils auffallend blass und von Fettgewebe durchsetzt. Ausser den genannten Muskeln wurden mikroskopisch untersucht Zunge, Herz, Rückenmark und Gehirn und je ein *N. radialis*, *cruralis* und *ischiadicus*.

Mikroskopischer Befund.

I. Nervensystem. Über den Befund am Nervensystem kann ich mich kurz fassen. Die gut gelungenen Nisslpräparate vom Rückenmark und Gehirn (Zentralwindungen) boten ein ganz normales Verhalten. Die Ganglienzellen der Vorderhörner zeigen keine pathologischen Abweichungen bezüglich Form, Fortsatzreichtum, Kernlage und Anordnung der Nisslkörper. Ebenso wenig besteht ein Faserschwund in den vorderen Wurzeln. Auch die obengenannten Nerven und die besonders untersuchten feinen intramuskulären Nervenästchen bieten ein durchaus normales Verhalten.

II. Muskulatur. 1. Die Glutäalmuskeln bestehen mikroskopisch fast ganz aus Fettgewebe, das von derben, kernreichen Bindegewebszügen in kleine Felder zerlegt ist. Muskelfasern finden sich nur noch in spärlichen Gruppen dazwischen gelagert; dieselben sind von dichten Bindegewebslamellen umschieden, lassen die Querstreifung noch deutlich erkennen und sind von meist abgerundeter Form. Die Gefässe erscheinen an einzelnen Stellen verdickt, weisen aber keine stärkere Kerninfiltration der Wandungen oder der Umgebung auf.

2. Die *Mm. gastrocnemii* bieten das gleiche Bild wie 1.

3. *M. quadriceps* und *erector trunci* zeigen das typische Verhalten dystrophisch veränderter Muskulatur ohne stärkere Fetteinlagerung. Die meist atrophischen Fasern sind durch dichte, kernreiche Bindegewebszüge in kleine Gruppen geschieden; hier und da sieht man eine hypertrophische Faser. Muskelknospen finden sich ebenso wie in 1 und 2 nur ganz vereinzelt, so dass es den Eindruck macht, als wenn sie ebenfalls zum grössten Teil zugrunde gegangen seien.

4. Die Interkostalmuskeln sind hochgradig verändert und weisen wie die Muskeln 1 und 2 starke Fettzellenbildung auf.

5. Das Diaphragma zeigt geringgradige, aber deutliche Veränderungen.

6. Im *M. pectoralis*, *deltoideus* und *infraspinatus* bieten sich eigenartige Querschnittsbilder dar.

Bei schwacher Vergrösserung, wie eine solche die Figur 1 ((Taf. X. XI) darbietet, könnte man beim ersten Blick auf den Gedanken kommen, dass

ein entzündlicher Prozess, eine echte Myositis in diesen Muskelpartien Platz gegriffen hat, so dicht und zahlreich erscheinen die Kerne neben einander gelagert. Die stärkere Vergrösserung zeigt aber deutlich, dass von einer entzündlichen Veränderung keine Rede ist. Man erkennt jetzt deutlich, dass diese Muskelfelder sich aus kleinen, dicht neben einander gelagerten Faserquerschnitten mit ihren Kernen zusammensetzen. Eine Vermehrung des Bindegewebes zwischen diesen kleinen Fasern besteht nicht, nur erscheinen die zwischen den Querschnitten liegenden Kerne etwas vermehrt (Figur 2). Was nun die Fasern selbst angeht, so schwankt ihr Querdurchmesser zwischen 3,0 und 10,0 μ ; die Mehrzahl ist 6–7 μ gross und hat eine mehr runde oder polygonale Form mit abgerundeten Ecken, so dass sie, im Gegensatz zu angrenzenden, nicht veränderten Muskelpartien, ein durchaus pathologisches Verhalten zeigen. Das Fehlen jeder stärkeren Bindegewebsvermehrung zwischen diesen kleinsten Fasern tritt besonders deutlich an Längsschnitten hervor (Fig. 3). Die Gefässe zeigen in diesen Muskelpartien keine Wandverdickung. Inmitten der aus kleinen Muskelfasern bestehenden Feldern sieht man zahlreiche, einzeln oder in Gruppen zusammenliegende hypertrophische Fasern bis zu 100 μ Grössendurchmesser (Figur 1 und 2). Diese haben meist eine runde Form, zeigen keine Kernvermehrung und keine deutliche Spaltbildung oder Vakuolisierung. Bilder, wie sie vor allem F. Schultze²⁾ beschrieben und abgebildet hat, mit deutlichen Zerfallserscheinungen der Muskelfasern, netzförmigen Resten und stärkerer Anhäufung von Muskelfaserkernen habe ich nirgends gesehen. Ausser den hypertrophischen Fasern erkennt man reichlich eingestreute Fettzellen (Fig. 2 und 3). Die Muskelknospen, die in den stark veränderten Muskeln 1, 2, 3 fast ganz fehlten, so dass man annehmen muss, dass sie ebenfalls zugrunde gegangen sind, bieten in den eben besprochenen Muskelgebieten ein normales Aussehen.

Neben den eben beschriebenen Muskelfeldern mit kleinsten Fasern finden sich in den genaunten Muskeln ganze Gebiete, die in ihrer Form und Grösse ein normales Aussehen darbieten, deren Fasern eine Durchschnittsgrösse von 10–14 μ haben; nur hier und da trifft man in diesen normal erscheinenden Muskelgebieten grössere Fasern, die man für hypertrophische ansprechen könnte: diese erreichen aber niemals eine Grösse wie in den geschilderten pathologischen Muskelfeldern.

7. Im *M. rectus abdom.* sind keine sicheren Veränderungen erkennbar, doch fällt auch hier auf, dass die durchschnittliche Grösse der Muskelfaserquerschnitte nur 6–8 μ beträgt.

8. Zunge und Herzmuskel bieten nichts Krankhaftes.

Dass es sich in dem vorliegenden Fall um eine progressive Muskel-

dystrophie handelt, die, frühzeitig einsetzend, in ausserordentlich rascher Entwicklung eine ungewöhnlich grosse Ausdehnung erreicht hat, bedarf nach den Untersuchungsergebnissen am Muskel-Nervensystem keiner weiteren Begründung. Das Fehlen von nachweisbaren Veränderungen sowohl im Hirn-Rückenmark, auch bei Anwendung der Nisslfärbung, wie an den peripheren Nerven erlaubt mit Sicherheit die spinale und neurotische oder neurale Form der Muskelatrophie auszuschliessen.

Vergleichen wir die Muskelbilder unseres Falles mit den bei typischer Dystrophie erhobenen Befunden, so lässt sich sagen, dass die Querschnittsbilder namentlich derjenigen Muskeln, in denen der Prozess am weitesten vorgeschritten ist, ein durchaus typisches Verhalten zeigen. Der grösste Teil des Querschnitts setzt sich zusammen aus derben welligen Bindegewebszügen und reichlichem Fettgewebe. Die spärlichen, einzeln oder in Gruppen dazwischen verstreut liegenden Muskelfasern lassen die Querstreifung noch deutlich erkennen und sind zum Teil von runder Form, umgeben von einem dichten Bindegewebsring. Die Gefässe zeigen dabei keine erheblichere Verdickung.

In zahlreichen anderen Muskeln finden sich dagegen Querschnittsbilder, wie sie bei dystrophischen jugendlichen und älteren Personen bisher nicht beschrieben oder abgebildet sind. Hier bestehen ganze Muskelfelder aus kleinsten Muskelfasern mit meist abgerundeten Ecken und reichlich dazwischen gelagerten Kernen. Dabei zeigt das Bindegewebe nur insofern eine Vermehrung, als die den Muskel in einzelne Abschnitte trennenden Züge ein derberes Aussehen haben wie an normalen Stellen. Innerhalb der aus den kleinsten Fasern sich zusammensetzenden Muskelfeldern ist dagegen die Stützsubstanz nicht vermehrt. Weiterhin ist charakteristisch, dass gerade in diesen Feldern einzeln oder in Gruppen zu drei und vier grosse hypertrophische Fasern angetroffen werden.

Wenn man die klassischen Schilderungen Erbs⁵⁾ über die Muskelbefunde bei Dystrophikern liest, so findet man stets betont, dass an Stellen mit vorgeschrittener Atrophie der Muskelfasern stets auch reichliches Bindegewebe sich findet, so dass die einzelnen atrophischen Fasern von kernreichem, verdicktem Bindegewebe umscheidet erscheinen.

Wir können daher auf Grund des histologischen Bildes nicht mit Sicherheit sagen, dass es sich in den Feldern mit kleinsten Muskelquerschnitten um atrophische Muskelfasern handelt, da jede erheblichere Vermehrung des Stützgewebes fehlt. Andererseits zeigen die Fasern das oben geschilderte pathologische Verhalten sowohl bezüglich der Form wie der Grösse, so dass die naheliegende Annahme, dass wir es mit in der Entwicklung begriffenen normalen

Muskelementen zu tun haben, nicht ohne weiteres berechtigt erscheint. Zum Vergleiche habe ich eine Reihe von Muskeln eines 18 Monate alten, an Bronchopneumonie gestorbenen Kindes untersucht. Diese — ebenfalls während der Totenstarre herausgenommen — boten ein ganz anderes Aussehen. Die Muskelquerschnitte waren in den einzelnen Muskeln durchgängig von gleicher Grösse, der Kernreichtum viel geringer. Die durchschnittliche Grösse (80 Prozent der Fasern) betrug 11—11,5 μ , gegen 6—7 μ bei unserem dystrophischen Kinde. Nach den Untersuchungen von Hauck⁶⁾, die an während der Totenstarre excidierten Muskelstücken vorgenommen wurden, bewegt sich der Durchschnittswert beim Neugeborenen zwischen 7 und 8 μ , beim achtzehnmonatlichen Kinde zwischen 9,7 und 14,0 und beim 2 $\frac{3}{4}$ jährigen zwischen 14,0 und 20,8 μ . Wir sehen also, dass an zahlreichen Muskelgebieten unseres dystrophischen Kindes die Durchschnittsgrösse der Fasern erheblich hinter derjenigen beim normalen Kinde zurückbleibt und sich dem Durchschnittswert des Neugeborenen nähert.

Man gewinnt somit den Eindruck, dass es sich nicht um sekundär atrophische Faserfelder handelt, sondern dass einzelne ganze Muskelfelder in ihrer Entwicklung zurückgeblieben sind und ihre Neigung zur dystrophischen Veränderung in dem Auftreten zahlreicher hypertrophischer Fasern inmitten der pathologisch kleinen und in ihrer Form veränderten Muskelfasern zu erkennen geben.

Die strittige Frage über die neuro- oder myopathische Genese der Dystrophie hat durch eigenartige Befunde bei menschlichen Missbildungen mit Amyelie von v. Leonowa⁷⁾ und Petrén⁸⁾ erneutes Interesse gewonnen. Es hat sich gezeigt, dass bei diesen Missbildungen trotz vollständigen Fehlens der Vorderhornzellen und der vorderen Wurzeln die Muskelfasern eine normale Ausbildung erreicht hatten, dass also die Entwicklung der quergestreiften Muskeln in früherer und späterer Fötalzeit von den vorderen Wurzeln unabhängig ist. Diese Unabhängigkeit der embryonalen Anlage der Muskeln vom Nervensystem spricht gegen die von einer Reihe von Autoren vertretene Anschauung, dass die Muskulatur in gleicher Weise wie die motorischen Nerven in enger trophischer Beziehung zu dem Zentralnervensystem stehen.

Wenn man auch annehmen darf, dass das Abhängigkeitsverhältnis der Muskelfasern vom Nervensystem im extrauterinen Leben sich anders gestaltet wie während der fötalen Entwicklungsperiode, so behalten dabei doch die oben genannten Befunde von v. Leonowa und Petrén ihre Bedeutung für die Frage nach der primär myopathischen Entstehung der Dystrophie. Bieten sie uns doch eine genügende Grund-

lage für die Annahme, dass abnorme Verhältnisse der Muskelanlage, die sich in der Fötalzeit unabhängig vom Nervensystem entwickelt haben, im extrauterinen Leben früher oder später zum Ausdruck kommen können in Gestalt von Wachstumsanomalien der Muskelfasern, ohne dass gleichzeitig eine Funktionsstörung der Nervensubstanz vorzuliegen braucht.

Wir haben oben gesehen, dass zahlreiche Muskeln Querschnittsbilder boten, die auf eine mangelhafte Entwicklungsfähigkeit der Muskelemente hinzuweisen scheinen, und dass gerade in diesen in der Entwicklung zurückgebliebenen Muskelabschnitten die Anfänge der dystrophischen Veränderung zu erkennen waren. Dieser Befund lässt sich um so mehr im Sinne der primär myopathischen Natur des Leidens verwerten, als auch die genaueste Untersuchung des Nervensystems*) keine nachweisbaren Veränderungen ergeben hat, obwohl es sich um eine ungewöhnlich frühzeitig einsetzende und schnell fortschreitende ausgebreitete Muskeldystrophie handelt, bei der das hereditäre Moment in der ebenso frühzeitig einsetzenden und sich rapid ausbreitenden Erkrankung bei zwei anderen Geschwistern aufs deutlichste zutage tritt.

Literatur.

- 1) Landonzy et Dejerine, Nouvelles recherches cliniques et anatomopathologiques sur la myopathie usw. *Revue de médecine*. XII. 1886.
- 2) Schultze, Über den mit Hypertrophie verbundenen progressiven Muskelschwund. Wiesbaden 1886.
- 3) Blocq u. Marinesco, *Gazette médicale de Paris*. LXIII. 1892.
- 4) Keferstein, zit. nach Cramer, *Zentralbl. f. pathol. Anat.* 6. 1895.
- 5) Erb, *Dystrophia muscularis progressiva*. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde*. I. 1891.
- 6) Hauck, Untersuchungen zur normalea und pathologischen Histologie der quergestreiften Muskulatur. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkde.* 1900. 17.
- 7) v. Leonowa, Zur patholog. Entwicklung des Zentralnervensystems. *Neurologisches Zentralbl.* 12. S. 218.
- 8) K. u. G. Petré, Beiträge zur Kenntnis des Nervensystems usw. bei Anencephalie und Amyelie. *Virch. Arch.* Bd. 151. S. 438.
- 9) E. Forster, Über das Verhalten der Vorderhornganglienzellen bei progressiver Muskeldystrophie. *Charité-Annalen*. Bd. 32. S. 210.

*) Auch in der jüngsten Beobachtung von Forster⁹⁾ hat die Untersuchung nach Nissl trotz ausserordentlich starker Atrophie keinerlei pathologische Veränderungen (nur 2 veränderte Zellen!) ergeben. (Anmerkung bei der Korrektur.)

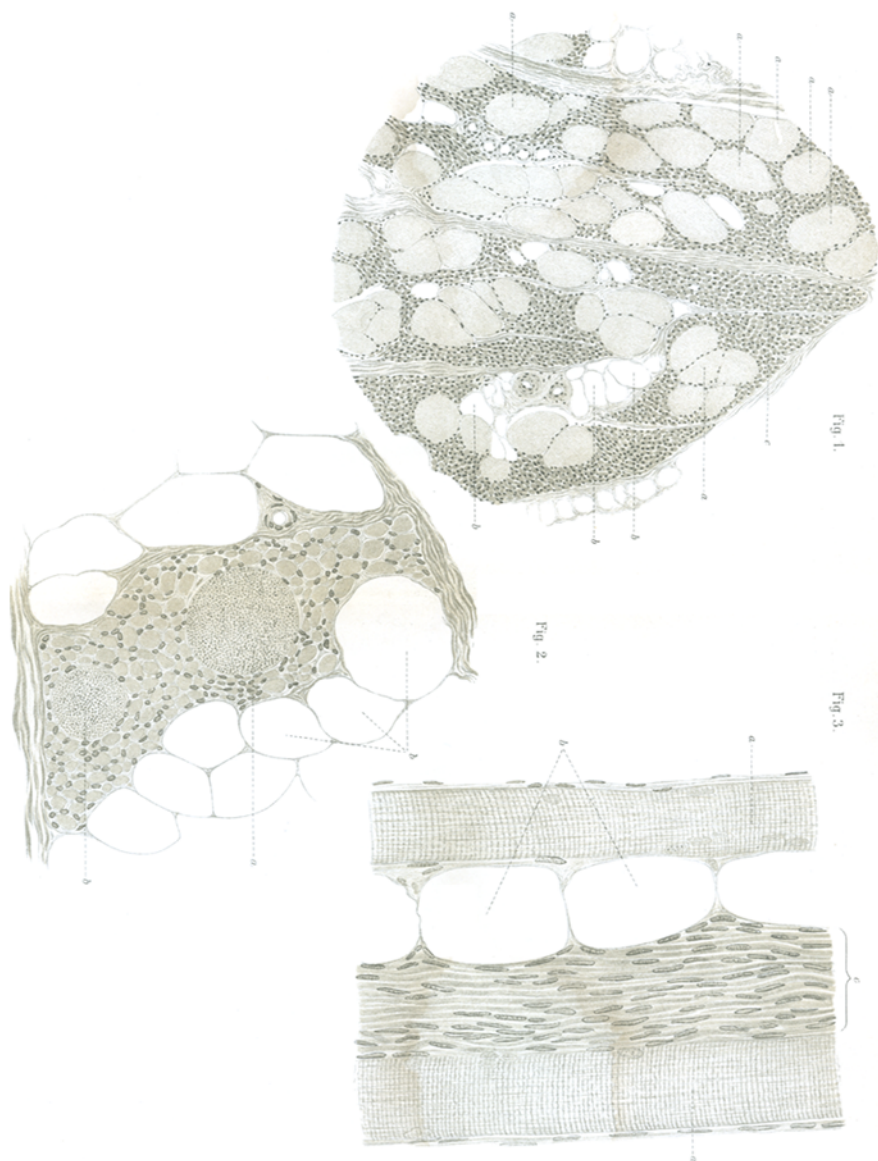


Abb. Atlas v. Johannes Arndt, Jena.

Verlag von F.C.W. Vogel in Leipzig

Einkeilburg