

XXXV.

Aus d. Psychiatrischen u. Nervenlinik d. Universität Breslau.
(Geh.-Rat Bonhoeffer.)

Klinischer und anatomischer Beitrag zur Kenntniss der spinalen progressiven Muskelatrophie.

Von

Dr. Vix.

(Hierzu Tafel XIX.)



Seitdem das schon lange bekannte, nach Aran-Duchenne benannte Krankheitsbild von den übrigen Formen der progressiven Muskelatrophie durch Erb abgetrennt und als spinale Erkrankung erkannt worden ist, hat man den Ausgangsort des Leidens im allgemeinen in die Vorderhornzellen, die zu den atrophischen Muskeln in Beziehung stehen, verlegt. Als konstanter Befund wird in den Lehrbüchern Atrophie bis zu völligem Ausfall der Vorderhornzellen in den zugehörigen Rückenmarksabschnitten angeführt. Von Leyden und Goldscheider¹⁾ heben hervor, dass hierbei zuerst die vorderen und inneren Zellgruppen in den Vorderhörnern verschwinden. Die Veränderungen am Stützgewebe werden als sekundär angesehen. Die Vorderwurzeln werden zwar meist atrophisch gefunden, doch sollen sie oft unverhältnismässig wenig verändert sein im Vergleiche zu den Affektionen der Vorderhörner selbst. Die Muskeln zeigen die verschiedenartigsten Degenerationsformen, die peripheren Nerven sind ebenfalls atrophisch. Ueber das Verhalten der Rückenmarkshäute wird in den älteren Arbeiten und Lehrbüchern nur wenig berichtet. Die Ursache der Erkrankung wird als unklar bezeichnet. Die scharfe Trennung der einzelnen Formen der progressiven Muskelatrophie ist indessen nicht allgemein anerkannt. So spricht sich Lorenz²⁾ für die innere Zusammengehörigkeit aller Formen aus, hält

1) Nothnagel, Die Erkrankungen des Rückenmarks und der Med. obl. Spez. Path. u. Therap. 1897.

2) Die Muskelerkrankungen. 1905.

aber an der Einteilung in die einzelnen Typen einstweilen fest. Den in grösserer Anzahl vorliegenden Mitteilungen über klinische Beobachtungen bei progressiver spinaler Muskelatrophie stehen noch immer nur sehr spärliche anatomische Untersuchungsbefunde gegenüber. Aus den klinischen Mitteilungen erscheint bemerkenswert, dass die Atrophie zwar durchweg in den oberen Extremitäten beginnt, aber hier keineswegs stets von den kleinen Handmuskeln ihren Ausgang nimmt, es kommen vielmehr erhebliche Abweichungen von dieser Regel vor. So ist speziell eine Anzahl von Fällen, in welchen das Leiden im Radialisgebiet begann, als Radialtyp beschrieben worden. Auch bulbäre Symptome werden im Verlauf des Leidens bisweilen beobachtet. Die Sensibilität ist zwar meist intakt, doch treten mitunter Parästhesien und Schmerzen in den befallenen Extremitäten auf. Die in typischen Fällen intakten Sehnenreflexe der unteren Extremitäten können auch Herabsetzung oder Steigerung zeigen, letzteres lässt indessen stets an amyotrophische Lateralsklerose denken, namentlich, wenn das Leiden noch nicht lange Zeit besteht. Die Periost- und Trizepsreflexe der Arme sind aufgehoben. Auch okulopupilläre Störungen sind bisweilen beobachtet.

Unter den wenigen anatomisch untersuchten Fällen aus neuerer Zeit, die sich in der deutschen Literatur finden, erscheint mir der von Oppenheimer¹⁾ beschriebene deshalb besonders bemerkenswert, weil hier der Krankheitsprozess seinem Wesen nach klar zu erkennen ist. In dem von ihm beschriebenen Falle hatte die Muskelatrophie an den oberen Extremitäten begonnen und im Verlauf der Krankheit, die im übrigen alle Kriterien der spinalen progressiven Muskelatrophie bot, auf die unteren Extremitäten übergegriffen. Der Exitus war schliesslich unter bulbären Erscheinungen erfolgt. Die anatomische Untersuchung ergab meningitische Veränderungen, die sich besonders auf der Vorderfläche des Rückenmarks abspielten. Die vorderen Wurzeln waren durch die gewucherte Pia komprimiert und hatten so nach der Auffassung des Autors einerseits die Atrophie der Vorderhörner, andererseits die Muskelatrophie zur Folge. Die in die Substanz eindringenden Septen und Gefässe zeigten ebenfalls Sklerosen und Wucherungen. — Der Prozess entspricht dem bekannten Bild der meist als luetisch aufzufassenden Meningo-myelitis.

Ein ganz ähnlicher anatomischer Befund wurde kürzlich von mir in einem Falle erhoben, der in vivo ebenfalls das Bild der von den Autoren beschriebenen spinalen progressiven Muskelatrophie bot. —

1) Dissert. Würzburg 1899.

Zunächst soll die Krankengeschichte des poliklinisch beobachteten und poliklinisch obduzierten Patienten mitgeteilt werden:

Der damals 48jährige E. W., Tuchwirker, suchte die hiesige Nerven-poliklinik zum ersten Male am 26. 3. 1894 auf. Aus der Familienanamnese geht hervor, dass der Vater schwerer Potator war und dass eine Schwester an Lungenleiden starb. Von 14 Kindern des Patienten waren 9 klein gestorben. Er selbst gab an, früher stets gesund gewesen zu sein, abgesehen von einer vier Wochen andauernden Influenza im Jahre 1892. Anfang November 1894 bemerkte Pat. beim Fadenknüpfen plötzlich ein krampfhaftes Zusammenziehen der linken Hand. Es trat für eine kurze Zeit eine energische Flexion der vier letzten Finger links ein. Während aber Pat. alsbald imstande war Zeige- und Mittelfinger wieder zu strecken, blieben der 4. und 5. Finger in einer Mittelstellung zwischen Streckung und Beugung stehen. Es stellten sich dann auch Schmerzen und zunehmende Schwäche in der linken Hand ein.

Die erste Untersuchung ergab folgenden Befund: Atrophien an den Muskeln der linken Hand bestehen nicht. Der 5. Finger der linken Hand ist in Ruhestellung in seinem Metakarpophalangealgelenk fast rechtwinklig gebeugt. Die Flexion des 4. Fingers ist keine so hochgradige, aber immer noch sehr stark. Aktive Streckung ist in unbeschränktem Masse möglich. Die Flexion und Abduktion der Finger, sowie die Extension der Endphalangen ist erhalten. Aktive Ulnarflexionen der Hand im Handgelenk horizontal unmöglich. Die aktive Streckung der Hand im Handgelenk links zeigt geringere Exkursionen als rechts. Es findet dabei eine Abweichung der Hand nach der Daumenseite hin statt. Dieselbe Erscheinung macht sich beim Händedruck bemerkbar. In einzelnen Bündeln des *M. extens. digit. com.*, des *M. extens. carp. ulnar.* und im *M. extens. carp. radial. brev.* besteht Entartungsreaktion.

Als Diagnose wurde damals *Paralysis nervi radial. sin.* in das Journal eingetragen.

Am 26. 11. 94 stellte sich Pat. wieder vor. Er gab an, dass nach einer vorübergehenden Besserung jetzt eine erhebliche Verschlimmerung des Leidens eingetreten sei. — Es waren nun auch die Extensoren des 2. und 3. Fingers der linken Hand paretisch, von den Extensoren der Hand war nur der *Extens. carp. rad. long.* intakt. Die Daumenmuskulatur war ebenfalls verschont geblieben. Die befallenen Muskeln zeigten sämtlich Atrophie und Entartungsreaktion.

Bei einer Untersuchung im Januar 95 fand sich nun auch atrophische Parese und Entartungsreaktion im linken Trizeps.

Am 14. 4. 95 war die Lähmung auf die Interossei links fortgeschritten und ging auch auf den Daumenballen über. Auch hier fand sich Entartungsreaktion.

Die nächsten Aufzeichnungen sind dem Journal der Kgl. medizinischen Poliklinik auf dem Burgfeld und einer Krankengeschichte aus dem Allerheiligen-Hospital entnommen. Sie stammen aus dem Jahre 1905. Die Zwischenanamnese ergab, dass seit dem Jahre 1896 sich die gleichen Schmerzen und

dieselbe Schwäche wie links auch in der rechten Hand des Pat. eingestellt hatten. Nach einem halben Jahre war auch diese gelähmt, sodass Pat. vom Jahre 1897 an arbeitsunfähig war. Die Lähmung schritt dann nach aufwärts weiter. Seit einem halben Jahre hatten sich dann die Symptome eines Magenkarzinoms hinzugesellt. Pat. war um diese Zeit schon stark kachektisch. — Die Pupillen waren lichtstarr, sonst fanden sich keine Störungen seitens der Hirnnerven.

Die Arm- und Schultermuskulatur waren hochgradig atrophiert. Links waren an der Hand nur die Flexoren der Finger und der Abduktor des Daumens schwach erhalten. Die Extensoren am Unterarm fehlten ganz, ebenso der *M. supinator longus*; der *M. brachialis int.* war in seinen äusseren Partien noch schwach vorhanden, ebenso der äussere Kopf des Trizeps. Der *M. biceps* und *deltoideus* fehlten ganz. Der *M. pectoralis major* war in einzelnen Portionen erhalten, zeigte aber grosse Lücken.

Rechts waren die *Mm. interossei* zum Teil erhalten. Ebenso waren der Daumenballen und die Beugemuskulatur am Vorderarm leidlich intakt. Bei der Beugung der Hand zeigte sich eine Abweichung nach der Ulnarseite. Der *Flexor carpi radialis longus* und *brevis* waren sehr schwach. Die Extensoren am Unterarm fehlten ganz. Der *M. supinator longus* war schwach erhalten, *brachialis int.* und *triceps* fehlten. Von *Biceps* waren nur Spuren erhalten. Der *M. deltoideus* war in einzelnen Portionen erhalten; der *M. pectoralis major* fehlte ganz, ebenso der *M. serratus anticus*. Im übrigen war die Schultermuskulatur beiderseits gut erhalten. Auch anderwärts fanden sich keine Atrophien und Paresen. Die befallenen Muskeln zeigten Entartungsreaktion.

An den oberen Extremitäten waren die Sehnenreflexe erloschen.

Die Patellar- und Achillessehnenreflexe waren normal. Ebenso war die Sensibilität allenthalben intakt. Auch sonstige Störungen seitens des Nervensystems fanden sich nicht. Rombergsches Symptom war nicht vorhanden.

Im November 05 trat der Exitus an allgemeiner Kachexie ein.

Die Krankheit hatte hier also im Radialisgebiet der linken Hand plötzlich begonnen und war anscheinend in Schüben proximalwärts fortgeschritten. Drei Jahre nach dem Beginn in der linken Hand trat die gleiche Störung auch rechts auf und schritt unaufhaltsam weiter. Wichtig ist die Feststellung reflektorischer Pupillenstarre bei der letzten Untersuchung.

Die von Herrn Prof. Schröder am 22. 11. 05 vorgenommene Obduktion ergab folgenden makroskopischen Befund:

Abgemagerte, kachektische Leiche. Oedeme der Beine, des Skrotums und Rückens. Dekubitus auf dem Kreuzbein.

Am Schädeldach wenig Diploe. Zahlreiche Pacchiones.

Gehirn: Dura derb, sehnig. Pia ödematös, über der Konvexität im übrigen normal. An der Basis des Gehirns Pia weniger durchscheinend, ebenso an der Spitze der Temporallappen. Das Gehirn bietet selbst mikroskopisch keine Besonderheiten.

Rückenmark: Dura im ganzen derb, sehnig verdickt, am meisten über dem Zervikalmark, allmählich nach unten zu abnehmend. Im Zervikal- und

oberen Dorsalmark ist die Pia mit der Dura diffus verlötet, die Pia sulzig verdickt, diese Verdickung steht in kontinuierlichem Zusammenhang mit der Verdickung an den basalen Teilen des Gehirns. Auf den Querschnitten des schon etwas erweichten Markes finden sich bei makroskopischer Betrachtung keine Veränderungen.

Die somatische Sektion wurde nicht weiter ausgeführt, nur die Oberarmmuskulatur rechts wurde freigelegt. Sie zeigte eine auffallend blassrosa Farbe, war schlaff und ödematös. An den Nerven liessen sich makroskopische Veränderungen nicht erkennen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Gehirn und Rückenmarksstückchen aus verschiedenen Höhen in Alkohol, Müllersche Flüssigkeit und Formol eingelegt. Ebenso wurden Stücke aus dem rechten Bizeps, dem N. radialis und medianus entnommen.

Es folgt zunächst die Beschreibung einiger besonders charakteristischer Präparate vom Pons an abwärts, die nach Nissl gefärbt wurden.

Auf dem Querschnitt durch den Pons in der Höhe der Vierhügelgegend ist die Pia der Basis und Seitenfläche chronisch verdickt und zeigt in mässiger Menge frische Infiltrate von Lymphozyten und grossen Plasmazellen, die sich an manchen Stellen eine Strecke auf die einstrahlenden gröberen Gefässe fortsetzen. Die Wandungen dieser Gefässe sind zum Teil erheblich verdickt. Diese Verdickung beruht auf einer Vermehrung der zelligen Gefässwandelemente. Ihre Kerne sind indessen nicht frisch gewuchert und von progressivem Charakter, sondern stellen schon ältere Veränderungen dar, sie sind klein und dunkel tingiert.

Auf Schnitten, die die kaudalen Brückenfasern noch gerade treffen, zeigt sich die Pia gleichfalls chronisch verdickt. Die Verdickung beruht teils auf einer Volumzunahme und Vermehrung der bindegewebigen Fasern und der fixen Bindegewebskerne, teils auf an verschiedenen Stellen verschieden intensiver Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen. Ein dicker und stark infiltrierter Piastrang zieht sich von der ventralen Fläche aus in der Mittellinie in das Gewebe hinein. Von ihm aus strahlen längs der Raphe und nach den Seiten zu zahlreiche Gefässe aus, die in ihren gröberen Aesten sämtlich von Zellmänteln umgeben sind, die aus Lymphozyten und Plasmazellen bestehen. Ausserdem sind aber auch hier wieder die fixen Zellen der Gefässwand, Endothelien und Adventitialelemente vermehrt. Die zelligen Infiltrate beschränken sich auf die Lymphscheiden der gröberen Gefässe, die von der Pia aus in die Randpartien und von der Raphe aus eindringen. Die Kapillaren sind frei. Der Gefässversorgung entsprechend finden sich infiltrierte Gefässe demnach am wenigsten im Gebiet der grauen Kerne. — Die Glia-schicht des Ependyms des IV. Ventrikels ist stark verdickt, am stärksten in der Mittellinie in der Gegend der Raphe. Sie ist durchsetzt von unregelmässigen länglichen Zellhaufen, die sich bei stärkerer Vergrösserung als Ependymzellen erkennen lassen. Ausserdem enthält die Schicht vermehrte, klein, dunkle Gliakerne und in ihren obersten Partien Plasmazellen.

Auf Schnitten durch den oberen Teil der Medulla oblongata finden sich die gleichen Veränderungen. Auch trifft man hier zahlreiche, langgestreckte, dünne, in welligen Zügen sich vielfach dem Verlauf der Bindegewebsfibrillen anpassende, mit grüngefärbten Körnchen gefüllte, an beiden Enden spitz zulaufende Gebilde an. Diese schon bei schwacher Vergrösserung sich durch ihre Länge und ihre intensive Färbung deutlich abhebenden Elemente lassen vielfach einen grossen, länglichen, hellblaugefärbten Kern erkennen. Die Länge dieser Gebilde ist sehr wechselnd. Manche durchziehen bei Oelimmersion betrachtet fast das ganze Gesichtsfeld, andere sind erheblich kürzer. Vereinzelte dieser Elemente zeigen eine Verzweigung¹⁾.

Ganz analoge Veränderungen wie in den vorigen Schnittebenen nur von etwas geringerer Intensität finden sich auf Schnitten aus der Höhe des Hypoglossuskernes.

Auf den folgenden Schnitten ist die Pia noch chronisch verdickt, die Infiltration ist geringer, am stärksten noch in den seitlichen und basalen Partien. Auch die Zellmäntel um die einstrahlenden Gefässe sind dementsprechend weniger massig.

In der Höhe der Hinterstrangkern ist die Pia diffus leicht infiltriert. In der grauen und weissen Substanz des ganzen Querschnittes befinden sich zahlreiche Gefässe, die von dünnen Mänteln von Plasmazellen umgeben sind. Letztere haben zumeist grosse Leiber mit grossen Höfen. Auf dem ganzen Querschnitt sind die Gliakerne klein, dunkel und zur „Schrumpelung“ neigend. Der jetzt in die Tiefe gesunkene Zentralkanal zeigt eine erhebliche Wucherung seiner Ependymzellen.

Das obere Halsmark bietet im wesentlichen die gleichen Veränderungen. Die Pia zeigt eine leichte, an einzelnen Stellen etwas erheblichere Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen, bei mässiger Verdickung des pialen Bindegewebes. Auch hier treten die Gefässe auf dem Nissl-Präparat infolge ihrer Umscheidung mit Plasmazellen deutlich hervor. Diese Umscheidung ist nirgends erheblich, nur ein- bis höchstens zweischichtig. In den Vorderhörnern ist ein Teil der motorischen Zellen zugrunde gegangen. Der Zentralkanal weist eine geringe Wucherung seiner zelligen Auskleidung auf. In den Hintersträngen hebt sich eine intensiv blau gefärbte, schmale, keilförmige Zone, die jederseits dem hinteren Piaseptum eng anliegt, ab. Bei starker Vergrösserung zeigt sich die Glia hier in Proliferation. Ihre Kerne sind zum grossen Teil voluminöser und blasser, die Leiber sind protoplasmareicher und vergrössert, vielfach deutlich verästelt und mit den benachbarten Elementen anastomosierend. Vielfach ist ihr Protoplasma feinkörnig, vakuolisiert und zeigt die Ansätze zur Bildung glöser Körnchenzellen. Ausserhalb dieses keilförmigen Bezirkes weist die Glia wieder vorwiegend kleine, dunkle und auch zum Teil etwas schrumpelige Kerne auf. An verschiedenen Stellen der Peripherie des Markmantels ist die Zahl der Gliakerne in einer schmalen Randzone vermehrt (Rand-

1) Es sind dies die von Alzheimer beschriebenen bei chronischen Prozessen in der Pia anzutreffenden regressiv veränderten Mastzellen.

sklerose). Diese kleinen dunklen Kerne besitzen vielfach grössere oder kleinere, oft scharf begrenzte, eigenartig mattblau gefärbte Leiber, in denen nicht selten kleine, tiefblaue, vereinzelte Körnchen liegen. Der übrige Markmantel ist gleichmässig blass tingiert, besonders heben sich die Areale der Pyramidenbahn nicht ab. Da, wo die vorderen und hinteren Wurzeln mitbetroffen sind, zeigen sie sich ebenfalls umgeben von einer bindegewebigen, chronisch verdickten und mit geringen Mengen von Zellen infiltrierten Pia. Im Innern der Wurzeln ist die Zahl der Kerne vermehrt. Diese Vermehrung beruht nur zu einem sehr geringen Teil auf vereinzelter, die Gefässe begleitenden Plasmazellen und Lymphozyten. Der Hauptsache nach kommt sie zustande durch näheres Aneinanderrücken (Vermehrung?) der Schwannschen Scheidenkerne.

In der Gegend der Halsanschwellung ist die Pia erheblich stärker verdickt als weiter oben, dabei aber nur in geringerem Grade und zwar in ihren innersten Schichten zellig infiltriert. Die extraspinalen Wurzelabschnitte, und hierbei die vorderen sehr viel stärker als die hinteren, sind eingepackt in piale Bindegewebsmassen und in die gleichfalls verdickte Dura. Die vorderen Wurzeln zeigen ausgesprochene Degenerationserscheinungen — d. h. auf dem Nisslbilde Vermehrung und Aneinanderrücken der Schwannschen Scheiden- und Bindegewebskerne — sowie geringe zellige Infiltration. An den hinteren Wurzeln sind dieselben Erscheinungen nur in geringerem Grade vorhanden.

Zahlreiche von der Pia aus radiär in die weisse Masse einstrahlende Gefässe und ebenso die Gefässe der grauen Substanz sind von schmalen Plasmazellmänteln umhüllt. Die Gollischen Stränge heben sich von den Burdachsen durch ihre dunklere Tinktion ab. Die Vorderhörner sind in ihrer Masse stark verkümmert. Wohlerhaltene motorische Vorderhornzellen sind in nur ganz vereinzelter Exemplaren vorhanden. Auf den meisten Schnitten fehlen sie ganz. Die Vorderhörner enthalten lediglich kleine mehr spindelige Nervenzellen, deren Leib dunkel tingiert ist — „pyknotische Zellen“ —. In der Pia finden sich in geringerer Menge die oben beschriebenen grünen, körnigen, langen, spindeligen Elemente.

Weiter unten im Halsmark fehlen beiderseits sämtliche grossen motorischen Vorderhornzellen und auch die Zahl der sonst im Vorderhorn liegenden Nervenzellelemente zeigt sich stark reduziert. Am Zentralkanal ist eine Ependymwucherung nicht mehr festzustellen. Im übrigen ist der Befund der gleiche wie auf den vorhergehenden Schnitten. (Vergl. die Abbildungen.)

Am oberen Brustmark ist die bindegewebige Verdickung der Pia besonders stark. In der Gegend über den Hintersträngen ist die Pia mit der gleichfalls verdickten Dura festverlötet. Vordere und hintere Wurzeln sind in die pialen und duralen Bindegewebsmassen fest eingepackt. Die frische Infiltration von Pia und Dura ist an den meisten Stellen gering, erreicht aber stellenweise auch höhere Grade. Am stärksten ist sie in der inneren, dem Rückenmark anliegenden Schicht der Pia und in dem Pialfortsatz im vorderen Längsspalt. An den vorderen wie an den hinteren Wurzeln finden sich ausgesprochene Degenerationserscheinungen. Die Vorderhörner enthalten in verschiedener Höhe verschieden zahlreiche, grosse motorische Zellen von leidlich guter Struktur. Auf einzelnen

Schnitten sind sie an Zahl stark (bis auf 1—2) reduziert, auf anderen ist ihre Zahl wieder beträchtlich höher. Die Zellen der Clarkeschen Säulen sind ebenso wie auf den früheren Schnitten stark reduziert. Auf dem ganzen Querschnitt zeigt sich deutlich eine Einscheidung der gröberen Gefässe der weissen Substanz mit Plasmazellen. In den Hintersträngen hebt sich jederseits ein grösserer, medialer Abschnitt von einem kleineren lateralen durch seine dunklere Tingierung ab. Histologisch finden sich hier die gleichen Verhältnisse wie weiter oben, nämlich Gliawucherung mit Körnchenzellbildung. Fast in der ganzen Peripherie des Rückenmarks besteht eine Verdichtung des gliösen Gewebes. Auch hier überwiegen kleine, dunkle Gliakerne, die vielfach von einem deutlich opaken, scharfumrissenen, dunklen Leib oder auch von Häufchen kleiner, tiefdunkler Körnchen umgeben sind.

Im unteren Dorsalmark sind die pathologischen Veränderungen weniger ausgesprochen. Nur die Hinterstrangdegeneration tritt deutlich hervor. Die älteren und frischeren meningitischen Veränderungen sind hier lebhafter an der dorsalen Fläche und über den Hintersträngen.

Im Lumbalmark fällt gegenüber allen bisherigen Schnitten sofort der grosse Reichtum an wohl erhaltenen Vorderhornzellen auf. Verdickung und Infiltration der Pia sind über den ventralen Partien und um die vorderen Wurzeln nur gering, hochgradig an den seitlichen Teilen der Peripherie und besonders über den Hintersträngen. Die Umscheidung der Gefässe mit Plasmazellen ist jetzt weniger ausgesprochen als in den höheren Schnittebenen. Die Hinterstränge heben sich hier in ihrer gesamten Ausdehnung durch dunklere Tinktion ab.

Auf den nach Pal-Weigert gefärbten Markscheidenpräparaten finden sich im Lumbalmark und im unteren Dorsalmark unregelmässige, fleckförmige Ausfälle im Gebiet der Hinterstränge. Im oberen Dorsalmark und noch weiter oben entsprechen die aufgehellten Partien den nach Nissl dunkler tingierten medial gelegenen Hinterstrangabschnitten. Ferner zeigt sich auf allen Höhen eine ringförmige Aufhellung in den Randpartien der weissen Substanz, der ebenfalls eine gliöse Verdichtung auf dem Nissl-Bilde entspricht. Die Aufhellung ist nirgends eine ganz komplette, es finden sich vielmehr noch überall mehr oder weniger zahlreiche dunkelgefärbte Markscheidenquerschnitte. Auf den die Wurzeln treffenden Schnitten lassen sich an diesen Ausfälle nicht mit Sicherheit nachweisen.

Auf den nach Marchi behandelten Präparaten finden sich genau den Aufhellungen entsprechend Anhäufungen von Schollen in der weissen Substanz der Hinterstränge und in den Randpartien. Im oberen Halsmark findet sich auch in einem Seitenstrang eine mässige wenig ausgebreitete Anhäufung solcher Schollen.

Die v. Gieson-Präparate lassen deutlich eine Verdickung der Meningen, entsprechend den an den Nissl-Präparaten erhobenen Befunden, erkennen. Den Aufhellungen auf den Markscheidenpräparaten entspricht hier eine Verdichtung der Glia. Die Wurzeln zeigen dort, wo sie auf dem Nissl-Bilde am stärksten verändert sind, eine erhebliche Durchwucherung und Umwachsung

mit Bindegewebe, die demgemäss am meisten an den vorderen Wurzeln zu Tage tritt. In der Rückenmarkssubstanz selbst fallen allenthalben die verdickten Gefässwände auf. (Fig. C.)

Diese Gefässverdickung findet sich auch auf den Elastikapräparaten. Die Elastika zeigt hierbei eine diffuse Verdickung und Auffaserung, wobei die Media mehr betroffen ist als die Intima. Verengerungen oder gar Verschluss der Lumina lassen sich nirgends nachweisen.

Die Rinde des Konvexität zeigt auf den untersuchten, aus der Zentralgegend und dem Stirnpol stammenden Stücken bei Färbung nach Nissl keine gröberen Veränderungen. Die Pia ist diffus leicht fibrös verdickt. In der Rinde selbst finden sich diffuse, leicht atrophische Vorgänge, die in einer Vermehrung der Glia und geringer Unregelmässigkeit im Schichtenaufbau zum Ausdruck kommen.

Der rechte N. medianus und radialis liessen eine starke Vermehrung des endoneuralen Bindegewebes und Schwund der Markfasern erkennen.

Die zur Untersuchung exzidierten Stücke aus der Muskulatur des rechten Oberarmes zeigten eine erhebliche Verschmälerung der Muskelfibrillen, die Querstreifung war einer gleichmässigen Beschaffenheit gewichen (was vielleicht mit dem langen Aufenthalt des Materials in Formol zusammenhängt) und zeigten eine starke Durchwachsung mit Fett und Bindegewebe.

Die anatomische Untersuchung hat daher im wesentlichen folgenden Befund ergeben:

Eine chronische fibröse Verdickung der Pia des Rückenmarks, die in den oberen Querschnitten am stärksten auf den ventralen Teilen der Peripherie, in dem unteren Brust- und Lumbalmark aber am stärksten an ihren seitlichen und heiteren Teilen ausgebildet ist. Hierzu gesellen sich mässig starke, frischere Infiltrationen der Pia mit Lymphozyten und Plasmazellen. Verdickung und Infiltration pflanzen sich fort auf die in Medulla oblongata und Rückenmark eindringenden pialen Septen und weiter auf die gröberen Gefässe. Es handelt sich demnach im wesentlichen um eine nicht eitrige, teils ältere, chronische, teils frischere Meningitis. Die Verdickung der Rückenmarkshäute hat speziell im unteren Hals- und oberen Rückenmark zu einer festen Umwachsung der Wurzeln geführt. In den Rückenmarkshöhen, wo die meningitischen Veränderungen den höchsten Grad zeigten, fand sich mikroskopisch eine stellenweise bis zum völligen Schwund führende Rarefizierung der motorischen Vorderhornzellen. Die weisse Substanz zeigte weitverbreitet eine schmale Randsklerose, dazu sekundäre Degeneration in den Hintersträngen, die im unteren Teil des Rückenmarkes in Form mehr fleckiger, unregelmässiger Ausfälle, weiter oben in Form einer geschlossenen, strangförmigen Lichtung des Gollischen Stranges hervortritt. Sie sind nach den Befunden an den Marchi-Präparaten mindestens zum grossen Teil frischer Natur. Frische degenerative Veränderungen finden sich ausserdem nach Marchi an einer umschriebenen Stelle in einem Pyramidenseitenstrang des oberen Halsmarkes.

Abgesehen von dieser Randsklerose und der sekundären Degeneration haben sich in der weissen und der grauen Substanz weder Hinweise auf frische

noch auf ältere herdförmige Veränderungen von der Art der sogenannten myelitischen finden lassen. Es sind nicht die für die akuterer Formen der Lues spinalis charakteristischen, keilförmigen, der Peripherie breit aufsitzenden Herde vorhanden. Die Infiltration der Pia setzt sich zwar stellenweise auf die Adventitia der einstrahlenden gröberen Gefässe fort, aber sie beschränkt sich in ihrer Lage auf die adventitiellen Lymphräume. Das umgebende ektodermale Gewebe ist nirgends grobherdförmiggeschädigt. Die vorhandenen Veränderungen an grauer und weisser Substanz, abgesehen von der sekundären Degeneration in den Hintersträngen sind diffus und wenig hochgradig. Speziell in den grauen Vorderhörnern besteht der wesentliche Befund in dem mehr oder weniger vollständigen Schwund der grossen, motorischen Zellen. Die Glia ist dort in mässigem Grade vermehrt. Sonstige Veränderungen gröberer Art fehlen.

Die Nerven- und Muskelpräparate liessen Schwund der Fasern mit Wucherung des interstitiellen Gewebes erkennen. Ihrer Art nach sind diese Veränderungen rein atrophisch. Weitergehende Veränderungen, welche die Annahme einer primären Erkrankung der peripheren Nerven oder der Muskeln zulassen, waren nirgends zu finden.

Bei der Bearbeitung der progressiven spinalen Muskelatrophie stand von jeher der Schwund der motorischen Vorderhornzellen im Vordergrund des Interesses. Auch in unserem Fall war dieser Schwund auf den den atrophischen Muskeln entsprechenden Rückenmarkshöhen festzustellen.

Insofern deckt sich unser Befund mit den in den Lehrbüchern vertretenen Anschauungen. Der Schwund der Vorderhornzellen wurde von den meisten Autoren als elektive primäre Erkrankung dieser Elemente gedeutet. Die Atrophie der peripheren motorischen Nerven und der Muskeln wurde als Folge dieses Zellausfalles angesehen. Der in unserem Fall erhobene Befund führt indessen zu einer anderen Auffassung der pathologischen Vorgänge, wie sie namentlich auch in der angeführten Publikation von Oppenheimer vertreten ist. Die das ganze Bild beherrschende Meningitis spielt offenbar die Hauptrolle. Sie führt zu einer primären Schädigung der austretenden Vorderwurzeln; der Schwund der motorischen Vorderhornzellen ist sekundär. Diese Ansicht wird durch den Nachweis unterstützt, dass da, wo die meningitischen Veränderungen den höchsten Grad erreichen und wo die vorderen Wurzeln von meningitischen Wucherungen fest umwachsen sind, der Zellausfall am vollständigsten ist. — Dafür, dass es sich um lokale myelitische Veränderungen bei dieser Affektion der Vorderhörner handelt, etwa nach Art der Poliomyelitis anterior, ergibt die anatomische Untersuchung keinerlei Anhaltspunkte.

Es fragt sich nun, wie die anatomischen Veränderungen ätiologisch zu erklären sind. — In erster Linie kommt hier Lues in Frage, von der

vor allem bekannt ist, dass sie zu chronischer, oft schubweise verlaufenden Erkrankungen der Meningen führen kann. Eindeutig für Lues charakteristische anatomische Befunde gibt es allerdings, wenn nicht Gummabildung zustande kommt, an den Meningen nicht. Die Ansammlung von Lymphozyten und Plasmazellen in der Pia und um die Lymphscheiden der Gefässe finden sich zwar am häufigsten bei Erkrankungen, die mit Lues in Verbindung stehen, aber auch sie sind nicht für Lues allein charakteristisch.

Aus den klinischen Daten lässt sich hingegen in dem mitgeteilten Falle ein Anhaltspunkt für die Annahme, dass Lues bestand, gewinnen:

Von den 14 Kindern des Patienten sind 6 im frühesten Lebensalter gestorben.

Sehr wahrscheinlich gemacht wird aber die Vermutung, dass Lues vorausgegangen ist, durch das im späteren Verlauf der Krankheit auftretende Symptom der reflektorischen Pupillenstarre.

Gleichsam als Ergänzung des vorliegenden Falles seien die klinischen Daten zweier Fälle mitgeteilt, von welchen sich der eine noch in poliklinischer Beobachtung befindet. Bei letzterem besteht ebenfalls eine distal beginnende, proximal fortschreitende Muskelatrophie an den oberen Extremitäten, doch gingen hier die tabischen Symptome der Muskelatrophie längere Zeit voraus.

H. M., Schuhmacher, damals 46 Jahr alt, sucht Juli 06 die Poliklinik der Kgl. Nervenkl. zum ersten Male auf. Anamnestisch liess sich feststellen, dass Pat. Mitte der 80er Jahre Lues akquiriert hatte, die mit einer Schmierkur behandelt worden war. Ausser einigen verdächtigen Ulcera an den Unterschenkeln, die im Laufe der nächsten Jahre auftraten, blieb Pat. von Rezidiven frei. Früher war Pat. jahrelang starker Potator gewesen, hatte auch einige Delirien durchgemacht; damals gab er an, schon seit Jahren abstinenz zu leben. M. ist verheiratet. Ein vor Beginn der jetzigen Krankheit geborenes Kind soll nervös sein, ein später geborenes kam mit „offenem Rücken“ (Spina bifida?) zur Welt und starb bald. Seit Sommer 1905 hatten sich lanzinierende Schmerzen in den Armen und Beinen eingestellt, auch machte sich eine allmählich zunehmende Schwäche in den Händen und Armen bemerkbar.

Die Untersuchung ergab Differenz der Pupillen und träge Lichtreaktion die Patellar- und Achillessehnenreflex fehlten, es bestand ein geringer Grad von Ataxie an den Beinen. Die Armreflexe fehlten ebenfalls beiderseits. An beiden Armen zeigt sich eine Atrophie der Muskulatur der Streckseite und des ersten Spatium interosseum. Auch der Daumenballen war beiderseits leicht atrophisch und zwar rechts mehr als links. Ferner bestand starke Parese der Hand- und Fingerstrecker, die Daumenextensoren waren besser erhalten. Der Supinator longus war beiderseits gut. Die Interossei und die übrigen kleinen Handmuskeln zeigten nur rechts eine leichte Parese, die übrigen Armmuskeln waren gut erhalten. — Die elektrische Erregbarkeit war überall gut und zeigte

lediglich eine Herabsetzung in den befallenen Muskeln. Die Sensibilität war allenthalben intakt.

Im November 09 stellte sich Pat. wieder vor. Die Lähmung und Atrophie der oberen Extremitäten hatte inzwischen an Grad und Umfang zugenommen. Bizeps und Supinator longus waren jetzt rechts ebenfalls gelähmt und atrophisch, links waren beide gut erhalten. Der Deltoideus war links leicht, rechts stärker paretisch und an Umfang reduziert. Es bestand eine allgemeine Kältehyperästhesie, sonst war die Sensibilität intakt. Der elektrische Befund entsprach dem bei der ersten Untersuchung erhobenen. Die lanzinierenden Schmerzen bestanden noch. An den Beinen hatte sich der Befund nicht geändert. Hingegen zeigten die Pupillen jetzt Lichtstarre. — Die Spinalpunktion ergab starke Vermehrung der Lymphozyten und des Eiweissgehaltes im Liquor. Blutserum und Spinalflüssigkeit zeigten positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion. Es erfolgte die Aufnahme des Pat. in die Klinik, wo sich auf eine energische antiluetische Therapie hin beiderseits die Deltoideusfunktion erheblich besserte und das Allgemeinbefinden des vorher etwas reduzierten Pat. sich bedeutend hob. Die lanzinierenden Schmerzen hatten sich nur wenig gebessert. — Pat. wird zur Zeit, da auch in diesem Falle an narbige Umschnürungen der Wurzeln gedacht werden muss, mit Fibrolysininjektionen behandelt.

Dagegen, dass in der vorstehenden Beobachtung, wie sonst häufig, bei Tabes eine auf peripherer Neuritis beruhende Muskelatrophie vorliegt, spricht, wie dies von Lapinsky¹⁾ in seiner Arbeit über die Affektionen der Vorderhörner bei Tabes dorsalis für diese Fälle hervorgehoben wird, vor allem die Art der Verbreitung der Atrophien. Sie entspricht nicht dem Gebiet eines peripheren motorischen Nerven, die Muskeln sind vielmehr in funktionell zusammengehörigen Gruppen befallen, wie dies bei spinalen Affektionen der Fall zu sein pflegt. Auch mit der bei Tabes, besonders an den Beinen, oft angetroffenen diffusen Muskelatrophie kann die in unserem Falle beobachtete nicht verglichen werden. — Handelt es sich hier nur sicher um eine spinale Affektion, die die Atrophie hervorruft, so kommen die vorderen Wurzeln oder die Vorderhörner als Sitz der Erkrankung in Betracht, oder aber alle beide. Tatsächlich ist es durchaus wahrscheinlich, dass es sich hier um einen dem mitgeteilten anatomischen Befund identischen Prozess handelt. Ganz besonders spricht wohl auch die Besserung der Deltoideusfunktion nach der antiluetischen Behandlung dafür, dass noch frische luetische meningitische oder meningomyelitische Prozesse hier bestanden, die einer therapeutischen Beeinflussung zugänglich waren. Wir können somit für den zweiten, nur klinisch beobachteten Fall dieselben anatomischen Betrachtungen anstellen wie für den zuerst beschriebenen.

1) Arch. f. Psych. Bd. 40. 1905.

Ein weiterer Fall, bei dem mehrere Jahre nach einer Infektion mit Lues bei dem Patienten an den oberen Extremitäten atrophische Lähmungen von spinalem Charakter aufgetreten waren, wurde vor einiger Zeit von Herrn Geheimrat Bonhoeffer beobachtet. Seiner Liebeshwürdigkeit verdanke ich die nachstehenden Daten aus der Krankengeschichte:

E. S., 39 Jahre alt, hatte 1900 Lues akquiriert, die in regelmässigen Kuren mehrfach behandelt worden war. 5 Jahre später erkrankte er mit allmählich zunehmender Schwäche der rechten Hand. Die erste Störung bestand in einer Erschwerung der Streckung des kleinen Fingers. Es bestanden weder Schmerzen noch Parästhesien. Bei der Untersuchung im Jahre 1907 fand sich eine atrophische Lähmung der rechtsseitigen Hand- und Fingerstrecker. Die Streckung der Endphalangen der Finger war möglich. Die Daumenstreckung war aufgehoben, die Abduktion erhalten. Die Fingerbeugung, Adduktion und Abduktion, die Supination und Pronation der Hand und die Oberarmmuskulatur waren ebenfalls ungestört.

Auf der linken Seite fand sich eine Atrophie des Deltoideus und der mittleren Kukkularispartie. Im Uebrigen zeigte die linke Hand ebenfalls eine atrophische Lähmung der vom Nervus radialis versorgten Muskeln, doch war die Lähmung weniger fortgeschritten als rechts. — Es bestand nirgends Druckempfindlichkeit der Muskulatur oder der Nervenstämmen. Die Fingerstrecker zeigten beiderseits bei elektrischer Untersuchung Entartungsreaktion.

Im Uebrigen fanden sich keinerlei Störungen seitens des Nervensystems. Tabische Symptome bestanden nicht.

Auf den Zusammenhang zwischen Lues und spinaler progressiver Muskelatrophie ist neuerdings von französischen Autoren mehrfach aufmerksam gemacht worden. So gibt Lannois¹⁾ einen kurzen Ueberblick über diejenigen seither publizierten Fälle dieser Erkrankung, in welchen mit Wahrscheinlichkeit Lues ätiologisch in Frage kam, und wo anti-luetische Behandlung von Erfolg begleitet war. Er weist darauf hin, dass Léri 30 Fälle von auf Lues beruhender spinaler Muskelatrophie in der Literatur gefunden hat. In derselben Arbeit teilt Lannois eine eigene derartige Beobachtung mit: Bei einem 47jährigen Gärtner, der mit 26 Jahren Lues akquiriert hatte, stellten sich 4—5 Jahre später Muskelatrophie mit Parese an den oberen Extremitäten ein, die im rechten Daumenballen begannen und proximal auf die andere Seite fortschritten. Die Sensibilität war intakt. Die Patellar- und Achillessehnenreflexe waren zweifelhaft. Vorübergehend bestand Diplopie. Die Pupillarreaktion war nicht gestört. Im Liquor fand sich eine geringe

1) Atrophie musculaire du type Aran-Duchenne d'origine syph. Nouv. Iconograph. de la Salp. 1905.

Vermehrung der Lymphozyten. Auf Quecksilberinjektionen trat eine deutlich erkennbare Besserung ein.

Dana¹⁾ berichtet neuerdings, dass er unter 33 Fällen vom Typ Duchenne-Aran 9 mal Lues anamnestisch nachweisen konnte. Von diesen 9 Fällen zeigten 3 tabische Symptome. Dana ist geneigt, anzunehmen, dass tatsächlich Lues noch häufiger vorlag, als nachgewiesen werden konnte. Er teilt in dieser Arbeit den mikroskopischen Befund eines Falles von Tabes mit atrophischen, bulbären und spinalen Lähmungen mit. Es fanden sich Degenerationen der in Betracht kommenden motorischen Zellen. Ausserdem wird von einer mässigen Gefässverdickung und Verdickung der Meningen berichtet, Zellinfiltrationen oder andere entzündliche Erscheinungen fanden sich aber in ihnen nicht. Leider ist der Befund zu summarisch mitgeteilt, als dass er ein klares Bild der pathologischen Vorgänge geben könnte. Vor allem ist nicht klar ersichtlich, ob hier ein primärer Zellschwund oder doch vielleicht eine Meningitis oder Meningomyelitis vorlag.

Das Gleiche gilt von dem kurzen Bericht, den Williamson²⁾ über einen anatomischen Untersuchungsbefund bei Duchenne-Aranscher Krankheit gibt.

Ueberhaupt ist die Zahl der bis jetzt publizierten, eingehender untersuchten Fälle noch zu gering, um entscheiden zu können, welcher von diesen beiden Vorgängen am häufigsten dem klinischen Bilde des Typ Duchenne-Aran zu Grunde liegt, nämlich ob eine primäre Erkrankung der Vorderhornzellen oder aber Meningitis mit spezieller Beteiligung der vorderen Wurzeln den Symptomenkomplex hervorgerufen hat. Es handelt sich somit um dieselbe Frage, wie bei der noch vielumstrittenen Poliomyelitis chronica.

In den zuletzt veröffentlichten, allerdings schon ziemlich weit zurückliegenden Mitteilungen in der deutschen Literatur, abgesehen von dem Oppenheimschen Fall, wird nichts von einer Beteiligung der Meningen berichtet. Es sind dies die von Erb und Schultze³⁾ und von Alzheimer⁴⁾ veröffentlichten Fälle, die jedoch angesichts der histopathologischen Fortschritte gerade auf dem Gebiet der Pathologie

1) Progressive muscul. atroph. etc. The Journ. of nervous and mental disease. Febr. 1906.

2) On the patholog. changes in a case of etc. Lancet 1901. July 6.

3) Ein Fall von progressiver Muskelatrophie usw. Archiv für Psych. Bd. IX. 1879.

4) Ueber einen Fall v. spinaler progressiver Muskelatrophie usw. Archiv für Psych. Bd. XXIII. 1892.

der Nervenzellen, die seitdem gemacht wurden, nicht mehr als ganz beweiskräftig aufgefasst werden können¹⁾.

Jedenfalls ist in den letzten Jahren kein anatomischer Befund bei Muskelatrophie veröffentlicht worden, der den Nachweis einer Degeneration der Vorderhornzellen im Sinne einer reinen Systemerkrankung als Ursache dieses Krankheitsbildes erbracht hätte.

Andererseits erscheint es mir aber auf Grund des vorliegenden Materials nicht angängig, das Vorkommen einer primären Vorderhornerkrankung — beruhe sie nun aufluetischer Basis, oder sei sie ohne klare Aetiologie — ohne weiteres abzuleugnen.

Können wir es nun als erwiesen betrachten, dass spinale Meningitis und Meningomyelitis das Bild des Typ Duchenne-Aran hervorrufen können, so ist damit natürlich keineswegs gesagt, dass sie diese Symptome immer verursachen müssen. Je nach der Lokalisation an der Peripherie und im Mark müssen die verschiedensten Syndrome zustande kommen, worunter das von den Autoren aufgestellte Bild der reinen progressiven spinalen Muskelatrophie selten ist.

Mit vollem Rechte betrachtet Lannois²⁾ mit dem Nachweis, dass oft Lues der spinalen progressiven Muskelatrophie zugrunde liegt, die Frage nach ihrer Aetiologie noch nicht als für alle Fälle gelöst. Offenbar können auch andere alsluetische Meningitiden und Meningomyelitiden je nach ihrer Lokalisation und Verlauf den gleichen Effekt haben. Solche Fälle wären dann mit den von Stertz³⁾ beobachteten spinalen Lähmungen nach akuten zerebrospinalen Erkrankungen zu vergleichen, nur dass es sich dann um chronisch gewordene Rückenmarksaaffektionen und somit um progressive atrophische Lähmungen handeln würde.

Es muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass neuerdings von Long⁴⁾ ein Fall von Duchenne-Aranscher Krankheit publiziert wurde, in dem sich das Rückenmark normal, dafür aber in den entsprechenden peripheren motorischen Nerven eine interstitielle hypertrophische Neuritis fand.

1) Herrn Prof. Alzheimer sei an dieser Stelle mein Dank dafür ausgesprochen, dass er auf meine Anfrage hin seine Präparate nochmals auf meningitische Veränderungen durchsah; leider liess sich jetzt in dieser Hinsicht kein Urteil mehr über die abgeblassten Stücke gewinnen.

2) l. c.

3) Ueber spinale Lähmungen nach akuten zerebrospinalen Erkrankungen. Monatsschr. f. Psych. und Neurol. Bd. XXV. H. 1.

4) Atroph. muscul. progress. etc. Nouv. Iconograph. de la Sal. No. 1. p. 46. Zit. nach dem Jahresbericht über Leistungen und Fortschritte auf dem Geb. der Neurol. und Psych.

Wenn auch anscheinend eine grosse Zahl von Fällen spinaler progressiver Muskelatrophie der Ausdruck einerluetischen Meningitis oder Meningomyelitis ist, so muss also doch daran festgehalten werden, dass dieser Symptomenkomplex auch bei andersartigen entsprechend lokalisierten Rückenmarksaaffektionen vorkommen kann. Dass aber periphere Neuritis in grösserem Umfang in Betracht kommt, scheint mir wegen der dann zu erwartenden, nicht zum reinen Krankheitsbild gehörigen neuritischen Symptome und der Lokalisation der befallenen Muskeln zweifelhaft.

Die durch Einführung der Spinalpunktion und der serologischen Untersuchungsmethode verbesserte Diagnostik wird in Zukunft leichter die auf Lues beruhenden Fälle erkennen lassen und somit wichtige Anhaltspunkte für die sonst so aussichtslose Behandlung der spinalen progressiven Muskelatrophie geben.

Erklärung der Abbildungen (Tafel XIX).

Figur A. Schnitt durch das untere Halsmark, Nisslfärbung. An zwei Stellen Verlötung zwischen Dura und Pia. — Die Pia ist verdickt und zellig infiltriert. In der Rückenmarkssubstanz treten die infiltrierten Gefässe und Septen deutlich hervor. Die Gollischen Stränge und die Randzone der weissen Substanz heben sich durch ihre dunklere Färbung ab. In den Vorderhörnern fehlen die grossen motorischen Zellen fast vollständig.

Figur B. Vorderhorn aus der gleichen Höhe wie A. bei stärkerer Vergrösserung. Es ist nur eine grosse motorische Vorderhornzelle erhalten. Vermehrung der Gliakerne und Gefässinfiltration.

Figur C. Färbung nach van Gieson: Pia und Dura an der Vorderfläche des Rückenmarks verwachsen. Die vorderen Wurzeln sind von stellenweise zellig infiltriertem Bindegewebe fest umwachsen. Die Pia ist verdickt und ebenfalls infiltriert. Die hinteren Wurzeln sind fast ganz frei. — Im linken Vorderhorn sind die motorischen Zellen stärker reduziert als im rechten.



Fig. 1.

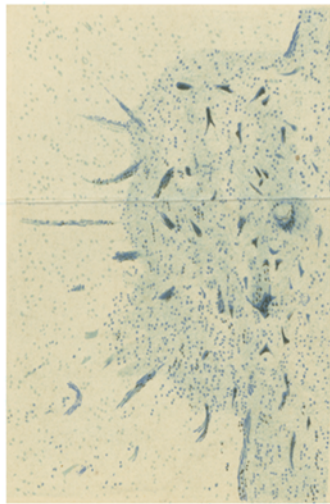


Fig. 2.



Fig. 3.