

## ÜBER DIE NEUROLOGISCHE BEDEUTUNG MUSKELBIOPTISCHER UNTERSUCHUNGEN

B. HORÁNYI

(Eingegangen am 9. Februar, 1962)

Die Skelettmuskulatur mit etwa 250 000 000 Muskelfasern macht etwa 45% vom Gewicht des menschlichen Organismus aus. In der ärztlichen Praxis begegnen wir drei verschiedenen von der Skelettmuskulatur verursachten Beschwerden: Schmerzen, Ermüdbarkeit und Motilitätsbehinderung. Obwohl diese Beschwerden sehr häufig vorkommen, beschäftigen sich weder die klinischen Disziplinen noch die Pathologie in genügendem Maße mit den Erkrankungen der Muskulatur. Die Pathologie der Skelettmuskulatur stellt bis zu einem gewissen Grade ein »Niemandland« dar. Die Muskelveränderungen stehen in engen Beziehungen zur Neurologie, Orthopädie, Rheumatologie, Inneren Medizin, Endokrinologie, Augenheilkunde und Chirurgie, d. h. zu nahezu sämtlichen klinischen Fächern. Die Pathologie vermag den Anforderungen der Klinik nicht zu entsprechen. Wesentliche Abschnitte der Muskelpathologie sind daher von Klinikern, vor allem von Neurologen ausgebaut worden. Die Situation wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß es zur richtigen Bewertung von histopathologischen Muskelbefunden in vielen Fällen eingehender klinischneurologischer, in anderen internistischer, endokrinologischer Kenntnisse usw. bedarf.

Ein vor 10 Jahren unsererseits lange Zeit hindurch für neurogene Atrophie gehaltener Fall hat sich bei der nach der Obduktion vorgenommenen myohistopathologischen Untersuchung als ein dystrophischer Prozeß erwiesen. Diese Erfahrung bildete den Ausgangspunkt unserer muskelbiptischen Untersuchungen. Heute stützen sich unsere Erfahrungen bereits auf mehr als 500 Muskelbiopsien, ein Material, das zu den umfangreichsten der Weltliteratur rechnen dürfte. In mehreren Fällen hatten wir Gelegenheit, die Biopsie am gleichen Muskel desselben Kranken zu verschiedenen Zeitpunkten auszuführen, wodurch der Verlauf des Prozesses verfolgt werden konnte.

Neben der Biopsie wurde in fast allen Fällen auch die Elektromyographie vorgenommen. Auf diese Weise vermochten wir den Wert der EMG bei der Diagnostik von Muskelprozessen nachzuprüfen. Nach unseren Beobachtungen hat die EMG die Biopsie keineswegs überflüssig gemacht.

Eine zuverlässige Diagnosestellung ermöglicht aber der bioptische Befund stets nur im Zusammenhang mit den anderen Angaben des klinischen Bildes (klinische Symptome, Laboratoriumsergebnisse usw.).

Bei allen Erkrankungen der Skelettmuskulatur suchen wir mit der Biopsie vor allem eine Antwort auf die Frage, ob es sich um eine Denervationsatrophie oder um eine andersgeartete Veränderung handelt. Zu den »andersgearteten« rechnen folgende Muskelveränderungen: 1. Primäre Muskeldystrophieprozesse (Myopathia sui generis; Dystrophia musculorum progressiva); 2. verschiedene Myositiden (mit bakterieller, parasitärer, nodöser oder unbekannter Ätiologie); 3. toxische Myopathien (hyperthyreotische, Cortison-Myopathie, hypophysäre Myopathie, hypo- und hyperkalämische Myopathien, hyponaträmische Myopathie usw.) und schließlich 4. ischämisch-anoxische Muskelveränderungen. Nach unseren Erfahrungen können diese vier, hinsichtlich ihrer Therapie wesentlich voneinander abweichenden Krankheitsgruppen mit Hilfe der Biopsie in einem beträchtlichen Teil der Fälle mit beruhigender Gewißheit differenziert werden.

I. Charakteristisch für die neurogene *Denervationsatrophie* ist die feldartig gruppierte Anordnung der ungefähr den gleichen Grad von Atrophie aufweisenden Muskelfasern. Nach unseren Beobachtungen sind zu Beginn des Prozesses noch Unterschiede im Kaliber der einzelnen Muskelfasern vorhanden, während in progressiveren Stadien die Atrophie sämtlicher Fasern der Gruppe annähernd übereinstimmt. Auf Grund der Untersuchungen von SLAUCK, WOHLFAHRT und WOHLFAHRT darf als erwiesen angesehen werden, daß die Muskelfasern der einzelnen Gruppen von demselben Motoneuron innerviert werden, d. h. alle diese dieselbe motorische Einheit oder dasselbe Neuromyon bilden.

In unseren Fällen variierte die Zahl der in den einzelnen atrophischen Feldern befindlichen Muskelfasern, betrug aber niemals mehr als 65, auch nicht in denjenigen Muskeln, in denen die Zahl der zum Neuromyon gehörigen Fasern viele hundert, ja auch mehr als tausend ausmacht, wie z. B. im M. gastrocnemius. Die geringe Zahl der Muskelfasern in den atrophischen Gruppen läßt sich entweder damit erklären, daß sich die derselben motorischen Einheit angehörenden Muskelfasern bündelartig, aber auf weiter voneinander entfernte Gebiete verteilen, oder ist darauf zurückzuführen, daß die Muskelfasern zum Teil, und zwar immer die nebeneinander gelegenen Fasern, plurineuronal innerviert sind.

Einige atrophische Fasern sind auch weit entfernt von den Gruppenfeldern, unabhängig verstreut, anzutreffen, d. h. einzelne Glieder des Motoneurons können in beträchtliche Entfernung von der Muttergruppe gelangen. Dieser Tatsache müssen wir uns bewußt sein, weil wir sonst viele myohistologische Bilder nicht richtig zu deuten vermögen. Oft aber sind in den atrophischen Gruppen normale, ja sogar hypertrophisch erscheinende Muskelfasern

wahrnehmbar. Dies bedeutet, daß die einzelnen motorischen Einheiten bzw. Neuromyone einander überdecken. Das Ausmaß der Überdeckung ist wahrscheinlich individuell, aber auch in den einzelnen Muskeln sehr verschieden. So begegnen wir diesen Überdeckungserscheinungen z. B. im M. quadriceps häufig, im M. deltoideus hingegen sehr selten. Daß die Überdeckung der einzelnen Neuromyonen in den einzelnen Muskeln derart unterschiedlich zutage tritt, beruht wahrscheinlich auf muskelmechanischen Ursachen. Bei der Auswertung von bioptischen Befunden müssen diese Erfahrungen berücksichtigt werden.

Die volumetrische Denervationsatrophie setzt nach unseren Beobachtungen mit der Verminderung des Sarkoplasmas und der Myofibrillen ein. In Längsschnittbildern kann festgestellt werden, daß die Atrophie nicht immer im ganzen Verlauf der Muskelfaser gleichartig in Erscheinung tritt, sondern bedeutende Kaliberschwankungen vorkommen: die Verringerung des Durchmessers ist hier stärker, dort geringer. Möglicherweise ist das Ausmaß der Muskelfaseratrophie teils vom Ausfall der trophischen Wirkung des Motoneurons, teils aber auch von lokalen Faktoren (z. B. Kapillarpermeabilität usw.) abhängig.

Die Atrophie beruht auf dem Ausfall der vom Motoneuron ausgehenden sog. trophischen Wirkung. Eines der wichtigsten biologischen Charakteristika der Muskelfaser ist ihre Abhängigkeit vom Motoneuron. Nach Ansicht einiger Autoren (z. B. MEYENBURG) sei es nicht nötig, eine derartige — nicht näher definierte — *trophische Wirkung* vorauszusetzen, weil die Denervationsatrophie mit der Inaktivität bzw. den daraus entstehenden Durchblutungsstörungen gut gedeutet werden könne. Es bot sich die Gelegenheit, die Muskulatur der unteren Extremität eines wegen subtotaler Rückenmarkdestruktion seit 4 Jahren paraplegischen Patienten zu untersuchen. In diesem Fall lagen andere histologische Veränderungen als bei der Denervationsatrophie vor: wir sahen nur volumetrische Verkleinerungen, aber die Kerne waren nicht vermehrt, die Querstreifung war vorhanden, die Zahl der Fasern hatte nicht abgenommen, d. h. es war keine numerische Atrophie wie bei der Denervationsatrophie vorhanden. Die neurogene Atrophie ist somit tatsächlich »*neurogen*«. Unzweifelhaft sind jedoch außer der neurogenen Wirkung auch andere Faktoren am atrophischen Prozeß beteiligt. Nach den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen (ADAMS, DENNY-BROWN und PEARSON, HINES und KNOWLTON, SUNDERLAND und RAY) kann die Denervationsatrophie in verschiedenen Teilen desselben Muskels zeitlich verschieden verlaufen. Andererseits atrophisieren die Fasern desselben Muskels verschiedener Tiere ein und derselben Art mit wechselnder Geschwindigkeit. In demselben Muskel verschiedener Tierarten entwickelt sich die neurogene Atrophie zeitlich sehr unterschiedlich. Interessant und derzeit nicht erklärbar ist die sich aus den Untersuchungen von HINES und KNOWLTON ergebende Tatsache, daß die Entwicklungsdauer der Denervationsatrophie von der Lebensdauer der Tierart

abhängt: bei kürzerer Lebensdauer entwickelt sich die Atrophie rascher. Bei einzelnen Tierarten ist es geradezu unverständlich, wie langsam die Denervationsatrophie zustande kommt. SUNDERLAND und RAY fanden beim Opossum 485 Tage nach der sicher totalen Denervation unter den degenerierenden Fasern noch Muskelfasern mit intakter Struktur.

Beim Menschen gibt es ebenfalls wesentliche Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Denervationsatrophie. Nach eigenen Erfahrungen tritt bei einer Schädigung der bulbären motorischen Kerne erheblich rascher die Atrophie der Zunge ein als bei Schädigungen der spinalen Motoneuronen die der Extremitätenmuskulatur. Laut Literaturangaben kommt am raschesten die Atrophie der Kehlkopfmuskeln zustande, die wir bisher zu untersuchen nicht in der Lage waren.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die *Denervationsatrophie nicht allein auf der Zerstörung des Motoneurons beruht*. Die Intaktheit des innervierenden Motoneurons stellt nur einen Faktor — allerdings einen wichtigen — der biologischen Integrität der Muskelfaser dar. Das chemische und zugleich strukturelle Gleichgewicht der Muskelfaser wird auch von zahlreichen anderen Faktoren (vielleicht vom endokrinologischen Zustand, den Vitamin- und Enzymverhältnissen, der Kapillarstruktur, chemischen Blutzusammensetzung usw.) beeinflußt. Die genauere Bestimmung dieser Faktoren bildet eine wichtige Aufgabe der Muskelpathologie.

Auf Grund experimenteller Untersuchungsergebnisse meinen ADAMS, DENNY-BROWN und PEARSON, im zweiten Stadium der Denervationsatrophie zeige das Sarkoplasma verschiedene degenerative Veränderungen (z. B. granuläre Degeneration), wonach es im Zusammenhang mit der Makrophagen-tätigkeit verschwinde und unterdessen fragmentiert werde. Am menschlichen Material haben wir dies nicht gesehen. Nach unseren Beobachtungen vermindert sich das Sarkoplasma bei Denervationsatrophie mehr und mehr, die Zahl der Myofibrillen nimmt ständig ab, und schließlich verschwinden Sarkoplasma und Myofibrillen ganz, ohne daß nachweisbare degenerative Veränderungen vorhanden wären. Die leere Sarkolemmascheide ist mit den inzwischen beträchtlich vermehrten Muskelfaserkernen angefüllt. Mit dem Lichtmikroskop läßt sich in diesem Stadium Sarkoplasma im Umkreis der Kerne nicht feststellen. Die Fragmentation der Muskelfasern tritt auch am menschlichen Material ein. Die Ursache der unterschiedlichen Beobachtungen am menschlichen und am experimentellen Material ist unklar. Indessen erscheint nicht ausgeschlossen, daß die neurogene Atrophie beim menschlichen Material deshalb anders verläuft, d. h. *die degenerative Phase deshalb fehlt*, weil unseren Kranken bis zuletzt verschiedene Vitamine (auch Vitamin E) in großer Menge verabreicht wurden. Die überwiegende Mehrzahl unserer bioptisch untersuchten Fälle befand sich auch dann noch in erträglichem Allgemeinzustand, als der atrophische Prozeß bereits stark fortgeschritten war. Auch dieser

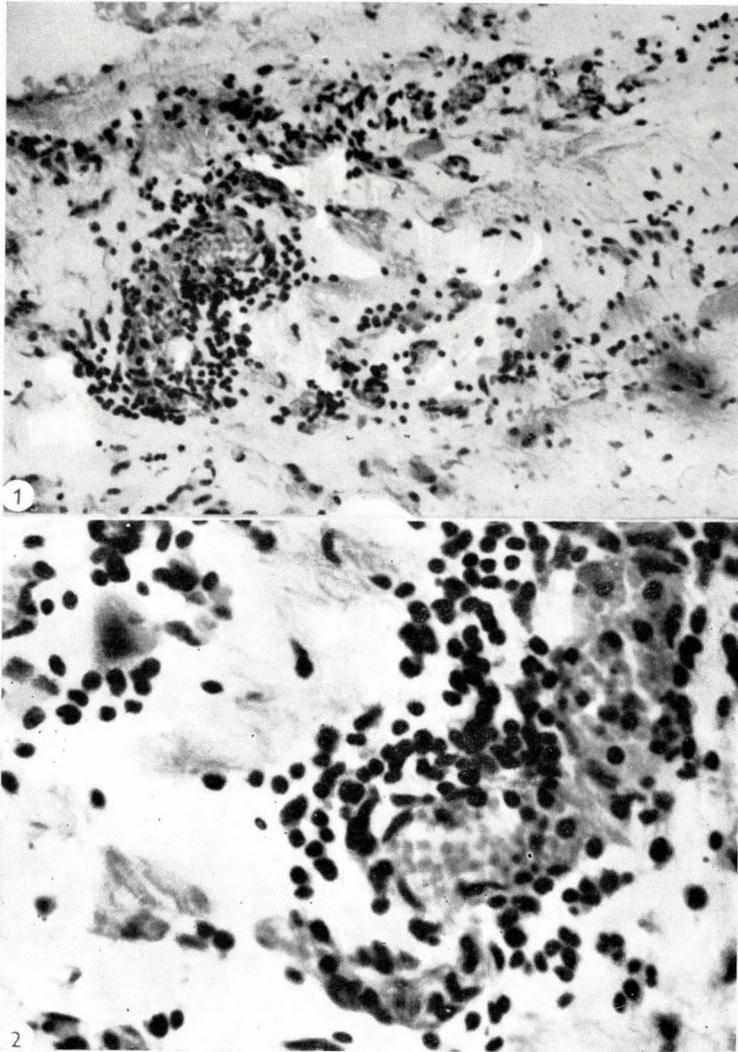
Umstand könnte den Unterschied erklären. Die Frage wäre noch eingehender zu studieren.

Bei der Denervationsatrophie kommen nicht selten Muskelfaserregenerationsbilder vor. An einem Ende der fragmentierten Muskelfaser schwillt das Sarkoplasma an, seine Menge nimmt zu, es wird schwach basophil, im Sarkoplasma mehren sich die großen vesikulären Kerne mit sehr ausgeprägten Nukleolen. Diese Bilder erinnern an die embryonalen Muskelsprosse. Vielleicht ist die häufige lokale Vermehrung der Kerne in den atrophischen Fasern ebenfalls als Regenerationsbestrebung mit der embryonalen, an das sog. zelluläre Stadium erinnernden Regression zu deuten. Diese Regenerationsbestrebungen sind indessen in unseren Fällen immer nur Abortivformen geblieben, und die Entwicklung von Fasern vermochten wir nicht festzustellen. Wie es scheint, kann die Muskelfaserregeneration beim reifen Individuum nicht ohne zentrale trophische Wirkungen erfolgen. In dieser Hinsicht gewinnt also die Muskelfaser ihre embryonale Fähigkeit nicht zurück.

Bei jeder Muskelerkrankung ist die Untersuchung der Muskelspindeln wünschenswert, weil diese nicht selten wertvolle differentialdiagnostische Angaben liefert. Bei nukleären Atrophien, ja sogar bei den schwer atrophischen, auch bereits eine Verringerung der Muskelfaserzahl aufweisenden Fällen (numerische Atrophie), können die Muskelspindeln nach unseren Beobachtungen noch eine intakte Struktur zeigen. Die Muskelspindeln der Zunge atrophisieren jedoch laut eigenen Befunden im Falle einer Hypoglossusdegeneration schon frühzeitig: die intrafusalen Muskelfasern werden erst atrophisch und verschwinden dann, die bindegewebige Hülle wird dicker, und die Bindegewebs-elemente proliferieren in das Innere der Muskelspindel.

Dieses abweichende Verhalten der Zungenmuskelspindeln ist schwer zu deuten, weil wir nicht wissen, woher die gamma-Innervation der intrafusalen Fasern in den Zungenmuskelspindeln stammt. Nach unseren diesbezüglichen Untersuchungen enthält der Nucleus nervi hypoglossi der Oblongata keine den kleinen (gamma-) Vorderhornzellen analoge Zellen. Es ließe sich denken, daß die Zellen, welche die intrafusalen Fasern innervieren, zwischen den Zellen der *Formatio reticularis* liegen. Indessen vermochten wir bei bulbärer Paralyse, bei der der Nucleus nervi hypoglossi keine einzige intakte Zelle enthielt, keinerlei pathologische Veränderung an den Zellen wahrzunehmen. Daraus muß geschlossen werden, daß die intrafusalen Fasern der Zungenmuskelspindeln — anders als beim spinalen Innervationstypus — von ebenso großen motorischen Zellen wie die anderen Muskeln innerviert werden. Nach diesen Untersuchungen zeigt die gamma-Aktivität in den Zungenmuskeln eine ganz andere Natur als in den Skelettmuskeln. Diese Frage erfordert weitere — vor allem elektromyographische — Untersuchungen.

Während die Muskelspindeln bei den nukleären Atrophien der Systemerkrankungen intakt bleiben, verhalten sie sich nach eigenen Untersuchungs-



*Abb. 1.* Perivaskuläre und endomyosiale entzündliche Infiltrationen bei umschriebener atrophischer Polymyositis chronica der rechtsseitigen Schultermuskeln. 18jähriges Mädchen. Häm.-Eosin

*Abb. 2.* Ausschnitt aus der in Abb. 1 dargestellten entzündlichen Infiltration. Die Infiltration besteht aus Lymphozyten, Histiocyten und einigen Plasmazellen. Häm.-Eosin

ergebnissen bei der Heine-Medinschen Krankheit fallweise verschieden. In einem unserer Fälle sind auch die Muskelspindeln bereits frühzeitig, 5—6 Monate nach dem akuten Stadium, atrophisch geworden. In anderen Fällen fanden wir selbst nach 10—12 Monaten noch intakte Muskelspindeln unter den bedeutend weniger gewordenen Muskelfasern. In einer 1935 veröffentlichten Arbeit wiesen wir darauf hin, daß in zahlreichen Fällen der Heine-Medin-

schen Krankheit nicht nur die großen motorischen Vorderhornzellen, sondern auch die kleineren Zellen mit jeweils erheblichen Unterschieden zugrunde gehen können. Das wechselnde Verhalten der Muskelspindeln läßt sich damit erklären, daß in denjenigen Fällen, in welchen durch den Prozeß auch die gamma-Zellen zerstört wurden, die Muskelspindeln ebenfalls rasch atrophisieren. Für die intrafusalen Muskelfasern der Muskelspindeln bedeuten demnach die gamma-Fasern jene trophische Wirkung, welche die Motoneuronen für die Fasern der Skelettmuskulatur repräsentieren.

Bei den Denervationsatrophien sahen wir in den Gefäßen häufig eine geringe Vermehrung des subendothelialen Gewebes mit konsekutiver Lumen-einengung. In der Literatur wird dieses Bild als *vaskuläre Atrophie* beschrieben. Da es sich hier nicht um eine Dimensionsverminderung, sondern um eine Anpassung an die veränderten Durchblutungsverhältnisse handelt (infolge Zerstörung der Muskelfasern wird der Blutbedarf des Muskels geringer), wäre vielleicht der Ausdruck *Adaptationsveränderung* richtiger. In fortgeschrittenen Fällen, in denen die Zahl der Muskelfasern bereits bedeutend abgenommen hat und das Muskelgewebe nur noch aus Lipozyten und leeren Sarkolemmascheiden besteht, vermindert sich bedeutend die Zahl der Kapillaren in den endomysialen Septen.

Die »reine« Denervationsatrophie ist demnach durch folgende Momente gekennzeichnet: 1. Primäre Verminderung und später Verschwinden von Sarkolemma und Myofibrillen ohne jede nachweisbare sog. degenerative Veränderung. 2. Vermehrung der Sarkolemmkerne. In den Anfangsstadien bleiben die Kerne sublemmal, und erst in den progressiveren Stadien des Prozesses gelangen sie in eine mehr zentrale Lage. 3. Gruppenartige Anordnung der atrophischen Fasern. 4. Das Bindegewebe zeigt den Muskelfasern gegenüber keinerlei primäre Proliferationstendenz oder Aggression. 5. Bei einigen Denervationsformen bleiben die Muskelspindeln lange intakt (systematischelektive Erkrankungen), bei anderen atrophisieren sie innerhalb einiger Monate (einzelne Fälle von Poliomyelitis acuta anterior, ferner Polyneuritis).

Wahrscheinlich dürfte es sich in allen Fällen, in denen am Sarkoplasma hyaline, granulär-flokkuläre oder andere degenerative Veränderungen an den sonst feldartige Gruppierung zeigenden atrophischen Muskelfasern beobachtet werden können oder bei der Phagozytierung der Muskelfasern Makrophagen in größerer Zahl anwesend sind, nicht um ein reines Denervationsbild handeln, vielmehr dürfte auch irgendein anderer pathogenetischer Faktor mitwirken. Einzelne zerstreute, degenerierende Muskelfasern haben wir in den verschiedensten Fällen häufig vorgefunden. Nach allgemeinen Einwirkungen können Muskelfaserdegenerationen in geringer Zahl in der Muskulatur zustande kommen. Diese Frage müßte an umfangreichem Material untersucht werden. An Hand unserer Befunde dürfen wir indessen feststellen, daß die *Atrophie nicht rein neurogen ist, wenn im Sarkoplasma nicht als Kunstprodukt auf-*

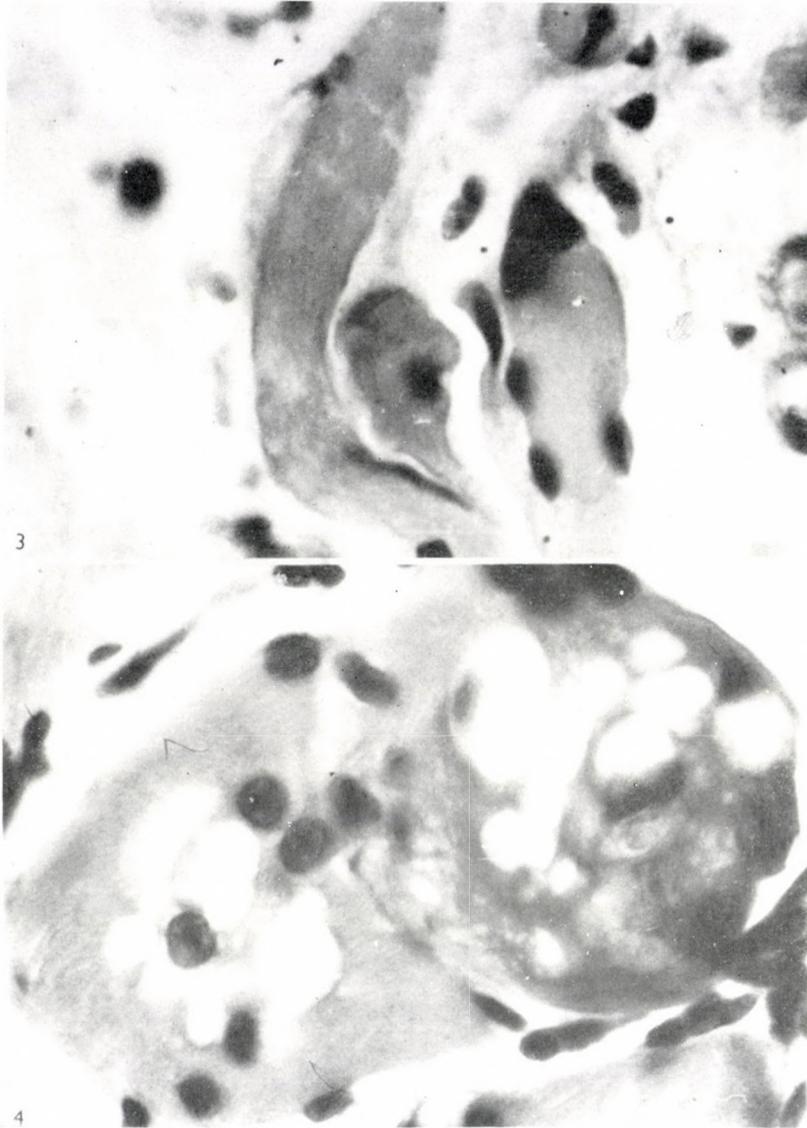
zufassende *Veränderungen mit entsprechender Bindegewebsreaktion vorhanden sind*. Durch diese komplizierten Muskelveränderungen läßt sich das Bild mitunter schwer beurteilen. Die von zwei oder mehr Faktoren herbeigeführten histologischen Bilder führten zu der Auffassung, daß aus dem myohistologischen Befund keine pathogenetischen Schlußfolgerungen gezogen werden könnten. Eben deshalb scheint es wichtig, die von den einzelnen pathogenetischen Momenten zustande gebrachten Veränderungen so klar wie möglich voneinander zu differenzieren. Diese Richtung hat bei der Erforschung des Zentralnervensystems bekanntlich zu schönen Ergebnissen geführt: heute sind wir bereits imstande, die von mehreren pathogenetischen Faktoren hervorgerufenen Veränderungen als solche zu erkennen (z. B. die ischämische Zellveränderung bei vasal-anoxischen Einwirkungen).

In klinischer Beziehung ist es wichtig, daß den neurogenen Atrophien ähnliche *Symptombilder* bei verschiedenen nicht neuralen Erkrankungen auftreten können. *Vor allem die durch Hyperthyreose hervorgerufenen Muskelatrophien verursachen bisweilen diagnostische Irrtümer*.

Der bioptische Befund weicht nach unseren Beobachtungen wesentlich von dem oben beschriebenen Bild der neurogenen Denervationsatrophie ab: im Sarkoplasma sieht man hyaline, granulös-vakuolöse Degeneration und Anhäufung von Lipoidgranula in den Muskelfasern (bei neurogener Atrophie ist die Zahl der Lipoidgranula innerhalb der Muskelfasern nicht vermehrt, sondern mit dem Fortschreiten des Prozesses eher vermindert).

Myositisprozesse können das klinische Bild der neurogenen Atrophie nachahmen: bei den sowohl in den distalen als insbesondere auch in den proximalen Muskeln auftretenden atrophischen Prozessen muß man auch dann an Polymyositis denken, wenn die Muskulatur nicht schmerzhaft ist und der Patient über keine spontanen Schmerzen klagt.

Bei der Diagnosestellung der Myositis ist im allgemeinen Vorsicht geboten. Einige Lymphozyten und Histiozyten um die kleinen Gefäße des Perimysiums oder in den Endomysialsepten bedeuten noch keine Myositis. Zahlreiche Autoren haben darauf hingewiesen, daß reaktiv-symptomatische entzündliche Infiltrationen bei den primären Muskelfasererkrankungen (Dystrophie, toxische Myopathien, ischämische Muskelfasernekrose usw.) auftreten können. In allen unseren Fällen untersuchten wir das wechselseitige Verhältnis der Muskelfaserveränderungen und entzündlichen Infiltrationen, wobei wir fanden, daß in der Muskulatur verhältnismäßig umfangreiche Muskelfaserzerstörung ohne jede entzündliche Reaktion, lediglich von Fibroblastproliferation und Makrophagenaktivität begleitet, zustande kommen kann. Bei der Bestimmung des reaktiv-symptomatischen Charakters der entzündlichen Infiltrationen in der Muskulatur muß man vorsichtig sein. CLAWSON und Mitarbeiter untersuchten die Häufigkeit der entzündlichen Infiltrationen in den Muskeln an nicht ausgewähltem umfangreichem Obduktionsmaterial (450 Fälle). In sämt-



*Abb. 3.* Regenerative Muskelfasersprosse mit hyperchromatischen Sarkolemmkernen bei chronischer Polymyositis. Häm.-Eosin

*Abb. 4.* Multivakuolöse Sarkoplasmadegeneration mit zum Zentrum wandernden Muskelfaserkernen bei Dystrophia musculorum progressiva. Die Nukleole der Muskelfaserkerne ist vergrößert. Häm.-Eosin

lichen Fällen untersuchten sie 7 Muskeln (M. sternocleidomastoideus, deltoideus, Diaphragma, M. pectoralis maior, psoas maior, intercostalis und sacrospinalis). In 26,2% der Muskeln fanden sie Infiltrationen in nodöser Form, unabhängig von der den Tod verursachenden Erkrankung, besonders im höheren Alter. In beträchtlicher Zahl beobachteten sie, hauptsächlich im höheren Alter, geringere verstreute, an einzelnen oder mehreren Muskelfasern vorhandene degenerative Veränderungen im Sarkoplasma sowie den Verlust der Querstreifung. Wie diese Untersuchungen zeigen, können entzündliche Infiltrationen geringeren Ausmaßes *sui generis* auch ohne jede Muskelerkrankung anwesend sein, wahrscheinlich als eine sich in den Muskeln manifestierende Teilerscheinung des immunbiologischen Allgemeinprozesses im Organismus. Indessen scheint es uns nötig, diese Frage erneut eingehend zu untersuchen, weil die Zahl der in unseren nicht polymyositischen Fällen anlässlich der Biopsien festgestellten entzündlichen Infiltrationen erheblich niedriger war als die erwähnten Angaben. So fanden wir z. B. bei primären Denervationsatrophien nur hier und da eine Lymphozyte.

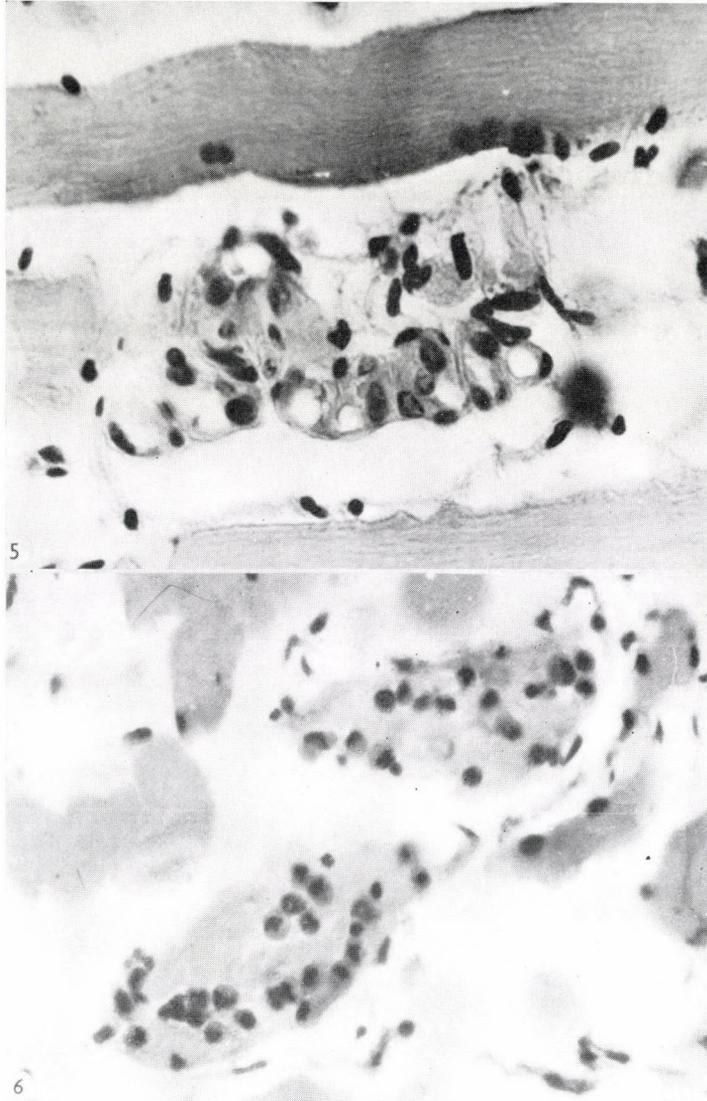
Besondere Bedeutung kommt dem Problem der leichteren entzündlichen Infiltrationen bei der Myasthenia gravis zu. BUZZARD hat bekanntlich 1905 unter dem Namen Lymphorrhagien aus Lymphozyten bestehende fokale Infiltrationen um die kleinen Gefäße des Perimysiums und zum Teil auch in den Endomysialsepten beschrieben. In 7 Fällen von Myasthenie haben wir die Biopsie ausgeführt und mit einer Ausnahme immer diese Infiltrationen angetroffen, die bestimmt nicht von reaktivem Charakter waren, weil die Muskelfasern in ihrer Umgebung in allen Fällen intakt schienen. Ihr Zusammenhang mit der Myasthenie ist nicht geklärt. Soviel ist sicher, daß sie für die Myasthenie nicht spezifisch sind, da wir sie z. B. auch in Fällen von Dystrophie vorfanden. Wahrscheinlich stehen sie auch mit dem myasthenischen Syndrom nicht in direkter Beziehung. Wir denken an zwei verschiedene Möglichkeiten. Erfahrungsgemäß neigen die Myastheniker zu verschiedenen Fieberkrankheiten, insbesondere zu Katarrhen der oberen Luftwege sowie zur Influenza. Vielleicht bilden die BUZZARDSchen Lymphorrhagien die Folge der immunbiologischen Rückwirkung der zahlreichen infektiösen Affektionen in der Muskulatur. Die andere Möglichkeit wäre, daß die Infiltration, in Analogie zu den karzinogenen Muskelentzündungen, eine Folgeerscheinung des bei einem beträchtlichen Teil der Myastheniker wahrnehmbaren Thymoms wäre. Wenn diese Annahme zuträfe, so müßten wir Lymphorrhagien in den Muskeln der an Status thymicolymphaticus Leidenden finden. In der Literatur haben wir keine diesbezüglichen Angaben feststellen können. Auch diese Frage müßte untersucht werden. Gegen die Annahme spricht allerdings die Tatsache, daß wir die Lymphorrhagien auch in Myastheniefällen vorgefunden haben, in denen ein Thymom mit klinischen Methoden nicht nachzuweisen war. Aus diesem Grunde sind wir der Meinung, daß die *Lymphorrhagien der Myastheniker*

*lediglich das herabgesetzte allgemeine Widerstandsvermögen der Kranken zum Ausdruck bringen.*

II. In der neurologischen Praxis stellt neben der neurogenen Denervationsatrophie die *Dystrophia musculorum progressiva* den anderen, am häufigsten zur Muskelatrophie führenden Prozeß dar.

Die histologische Erkennung des Dystrophieprozesses bereitet in der Regel keine Schwierigkeit. Nach eigenen Beobachtungen setzt der Prozeß in manchen Fällen mit der Hypertrophie der Muskelfasern ein, und die Atrophie der hypertrophischen Muskelfasern kommt erst später in Gang. In einem unserer Fälle zeigten nahezu sämtliche Muskelfasern des zum erstenmal aus dem *M. gastrocnemius* exzindierten Muskelstückchens das Bild der Hypertrophie. Nach fast 2 Jahren fanden wir in demselben Muskel bereits zahlreiche atrophische Fasern. BARNES teilte eine ähnliche Beobachtung mit. Am eigenen Material hatten wir den Eindruck, daß das Stadium der Hypertrophie in erster Linie bei dem pelvo-femoraleen sog. aufsteigenden Typus häufig vorkommt. Demgegenüber sind bei dem facio-scapulo-humeraleen Typus wenige hypertrophische Fasern zu beobachten. Nach den Ergebnissen der in diesen Fällen wiederholt vorgenommenen Biopsien entwickelt sich die Atrophie an der überwiegenden Mehrheit der Fasern bei dieser Form primär, oder die Hypertrophie ist nur von geringem Ausmaß. Wir halten es für wahrscheinlich, daß das hypertrophische Stadium *keine Vorbedingung des dystrophischen Prozesses* darstellt. Darauf deutet auch die Beobachtung von MICHELSON und Mitarbeitern, wonach bei der am Mäusestamm Bar Harbor 129 wahrgenommenen hereditären Dystrophie der Prozeß mit Atrophie beginnt und sich hypertrophische Erscheinungen nicht entwickeln, obschon alle sonstigen histologischen Einzelheiten des Prozesses mit den bei der menschlichen Dystrophie beobachteten Veränderungen übereinstimmen.

Auf Grund unserer Untersuchungen dürfte wahrscheinlich in den Fällen, wo viele hypertrophische Muskelfasern vorhanden sind, *eine raschere Progression zutage treten als bei den Bildern, die mit primärer Atrophie beginnen.* Wir behandeln gegenwärtig scapulo-humerale Fälle, bei denen die Biopsie wenige hypertrophische Fasern ergab und das klinische Bild im Verlauf von 7—9 Jahren keine oder zumindest keine wahrnehmbare Veränderung zeigte. Unter den dystrophischen Prozessen ist die Prognose des facio-scapulo-humeraleen Typus nach unserer — sich auf jahrelange Erfahrungen stützenden — Meinung im allgemeinen weniger ungünstig, als angenommen wird. Vielleicht die wichtigste Beobachtung stammt in dieser Hinsicht von DENNY-BROWN. Im Jahre 1935 fand DENNY-BROWN den an facio-scapulo-humeraleer Dystrophie leidenden Patienten genau in demselben Zustand, in dem ihn die im neurologischen Handbuch von DÉJÉRINE 1910 erschienene Photographie zeigt. Zusammenfassend darf festgestellt werden, daß *viele hypertrophische Fasern im histologischen Bild raschere Progression anzeigen.*



*Abb. 5.* Intensive Makrophagentätigkeit an einer degenerierten Muskelfaser bei *Dystrophia musculorum progressiva*. Häm.-Eosin

*Abb. 6.* Ausgeprägte Makrophageninvasion in degenerierenden Muskelfasern bei *Dystrophia musculorum progressiva*. Häm.-Eosin

Die zentrale Wanderung der Sarkolemmkerne bildet ein sehr charakteristisches Kennzeichen des dystrophischen Prozesses und tritt besonders bei myotonischer Dystrophie ausgeprägt in Erscheinung. Wir kennen weder die Ursache noch den Mechanismus der Wanderung. Die zentrale Lage der Kerne

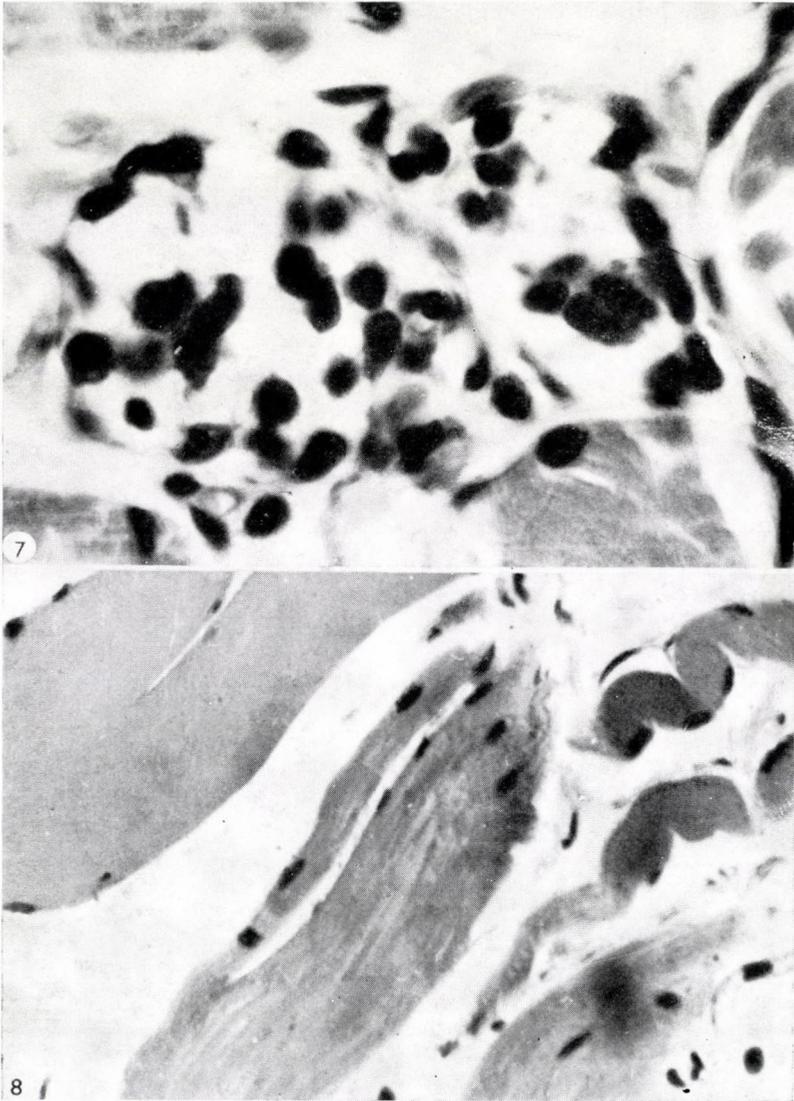
beobachteten wir bei den verschiedensten Prozessen, z. B. bei Myositis, toxischen Myopathien und bei Denervationsatrophie, ja mitunter auch an normalen Muskelfasern. In allen diesen Fällen ist jedoch die Zahl der zentral gelegenen Kerne erheblich geringer als bei der Dystrophie. Im eigenen Material sahen wir nicht einen einzigen Dystrophiefall, in dem diese Erscheinung nicht deutlich wahrnehmbar gewesen wäre. Deshalb halten wir die zentrale Wanderung der Kerne für eine *unerläßliche Voraussetzung* der histologischen Dystrophiediagnose.

Bei dystrophischen Prozessen wird das Sarkoplasma häufig schwach basophil und weist verschiedene degenerative Veränderungen auch dann auf, wenn die Muskelfaser atrophisch ist. Am häufigsten kommt der granulär-flokkuläre Zerfall des Sarkoplasmas vor. Bei *reiner* neurogener Atrophie ist diese Sarkoplasmaveränderung niemals zu beobachten. — Aus diesem Grunde kann die *degenerative Sarkoplasmaveränderung als Differenzierungsmerkmal der neurogenen Atrophie gegenüber gelten*. Bei den verschiedensten toxischen und endokrinen Krankheitsprozessen und Myositiden tritt diese Sarkoplasmaveränderung zuweilen auf. In diesen Fällen ist die zentrale Wanderung der Kerne aber nicht in dem Maße wie bei der Dystrophie zu beobachten.

Das histologische Bild des dystrophischen Prozesses ist individuell sehr verschieden: die Vermehrung und zentrale Wanderung der Kerne, die Sarkoplasmaschwellung und -degeneration, die Intensität der Makrophagentätigkeit, die Proliferation von Bindegewebe und Lipozyten zeigen unterschiedliche Grade. Von welchen Faktoren die unterschiedliche Intensität der erwähnten Komponenten im histologischen Bild abhängt, ist einstweilen unbekannt.

Vom dystrophischen Prozeß wird die biologische Integrität der Muskelfaser schwerer geschädigt als von der Denervation. Bei der neurogenen Atrophie bleibt, wie wir bereits erwähnten, das Regenerationsvermögen der Muskelfasern — zumindest in abortiver Form — erhalten. Zu verschiedenen Zeitpunkten an derselben Stelle bei Denervationsatrophie ausgeführte Biopsien ergaben Regenerationszeichen an den Muskelfasern. Demgegenüber sind bei dystrophischen Prozessen an den Muskelfasern keinerlei Veränderungen zu beobachten, die als Regeneration angesehen werden könnten. Auf diesen wichtigen Umstand hat DENNY-BROWN 1952 hingewiesen. Nach einigen Autoren sei dies keine allgemeingültige Feststellung, weil auch bei Dystrophien Regenerationsbilder wahrnehmbar wären. Wir untersuchten diese Frage eingehend am eigenen Material und können die Auffassung von DENNY-BROWN bestätigen: *einer sicher als Regenerationsbestrebung bewertbarer Veränderung sind wir bei Dystrophie niemals begegnet*.

Dieser Tatsache kommt auch diagnostische Bedeutung zu. Von der Dystrophie abgesehen, bewahren nämlich die Muskelfasern bei allen anderen Muskelprozessen (Denervation, toxische bzw. endokrine Myopathien, Myositiden usw.) ihre Regenerationsfähigkeit. Wenn wir somit Bilder sehen, die sicher



*Abb. 7.* Endstadium der Muskelfaserdegeneration bei *Dystrophia musculorum progressiva*. Zwei Sarkolemmascheiden sind fast völlig, ausschließlich mit Sarkolemmakernen und Makrophagen angefüllt. Häm.-Eosin

*Abb. 8.* Fissuration an einer dystrophischen Muskelfaser. Die Fissuration kann zur Bildung neuer Muskelfasern mit kleinerem Kaliber führen. Häm.-Eosin

als Muskelregeneration zu betrachten sind, so kann die Dystrophie mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Dies ist deshalb wichtig, weil es Fälle gibt, in denen die Natur des Prozesses nur unter Berücksichtigung sämtlicher Umstände entschieden werden kann.

Bisweilen ist es nicht leicht, über die Bedeutung der im dystrophischen Muskel angetroffenen entzündlichen Infiltrationen eine zuverlässige Meinung zu bilden. In etwa 1/4 unserer Fälle fanden wir aus kleineren Lymphozyten und wenigen Histozyten bestehende Infiltrationen um die kleinen Gefäße des Perimysiums; erheblich seltener sahen wir diese in den Endomysialsepten. Wichtig ist in diesen Fällen die Differenzierung von der Myositis, die durch den leichteren Grad der entzündlichen Infiltrationen, die zentrale Lage der Kerne sowie durch das größere Ausmaß der bindegewebigen Proliferation und das kleinere der beschriebenen Sarkoplasmaveränderungen möglich gemacht wird.

Bei den entzündlichen Infiltrationen in den dystrophischen Muskeln handelt es sich wahrscheinlich um dieselben Manifestationen der immunbiologischen Allgemeinprozesse in der Skelettmuskulatur, die wir im Zusammenhang mit der Myasthenie erwähnt haben. Diese Infiltrationen sind u. E. nicht reaktiv bedingt, weil ihr Ausmaß und ihre Lokalisation nicht im Verhältnis zu den Veränderungen der Muskelfasern standen.

In der überwiegenden Mehrheit der Fälle sind an den Gefäßen keine Veränderungen zu beobachten. Im fortgeschritteneren Stadium sahen wir eine geringe Vermehrung des subendothelialen und adventitialen Bindegewebes, die vielleicht ebenso wie bei der Denervationsatrophie als eine Adaptationserscheinung an den verminderten Blutbedarf aufgefaßt werden kann. In 9 Fällen begegneten wir den unsererseits (HORÁNYI 1954) in der Literatur zuerst beschriebenen Mediamuskelfaserveränderungen. In den Muskelfasern der Media erscheinen Vakuolen, die in manchen Fällen konfluieren und zur Bildung größerer Höhlen führen. Das Bild läßt sich schwer erklären. Vielleicht wirkt sich dasselbe ätiologische Moment, das die Skelettmuskelfasern schädigt, in manchen Fällen auch auf die Muskelfasern in der Media der Gefäße aus.

### Zusammenfassung

Auf Grund von mehr als 500 Muskelbiopsien sind wir zu folgenden Feststellungen gelangt:

1. Die motorischen Einheiten, die Neuromyonen, überdecken einander. In den einzelnen Muskeln ist das Ausmaß der Überdeckung unterschiedlich.

2. Die Denervationsatrophie beginnt mit einer Abnahme des Sarkoplasmas und der Myofibrillen.

3. Rascher als die Schädigung der bulbären motorischen Kerne tritt — ebenso wie die Atrophie der Extremitätenmuskulatur bei Läsionen der spinalen Motoneuronen — die Atrophie des Zungemuskel ein.

4. Bei den Denervationsatrophien sind häufig Muskelfaserregenerationserscheinungen zu beobachten.

5. Bei der Degeneration des Nucleus nervi hypoglossi kommt es zu rascher Degeneration der Muskelspindeln in der Zunge, was wahrscheinlich darauf beruht, daß die intrafasalen Fasern von denselben motorischen Zellen wie die anderen Muskeln innerviert werden.

6. Im Falle rein degenerativer Atrophie ist Sarkoplasmadegeneration oder nennenswerte Makrophagenaktivität in den Muskelfasern nicht zu beobachten. Demgegenüber tritt in sämtlichen Dystrophiefällen hyaline granulär-flokkuläre und vakuolöse Degeneration im Sarkoplasma in Erscheinung.

7. Bei den von Hyperthyreose hervorgerufenen Muskelatrophien vermehrt sich die Zahl der Lipoidgranula in den Muskelfasern, außerdem ist granuläre Degeneration im Sarkoplasma zu beobachten.

8. Die leichten entzündlichen Infiltrationen in der Muskulatur können als eine sich in den Muskeln manifestierende Teilerscheinung der immunbiologischen Allgemeinprozesse aufgefaßt werden. Dasselbe gilt für die bei Myasthenie vorkommenden Lymphorrhagien.

9. Die primär mit Hypertrophie einhergehenden dystrophischen Prozesse progredieren rascher als die primär mit Atrophie einsetzenden dystrophischen Prozesse.

10. Die zentrale Wanderung der Kerne bildet eine unerläßliche Voraussetzung der histologischen Dystrophiediagnose.

11. Bei Dystrophie ist die bindegewebige Aktivität zum Teil eine Primärserscheinung.

12. Muskelfaserregenerationsbilder sind bei dystrophischen Prozessen niemals zu beobachten. Dieser Tatsache kommt diagnostische Bedeutung zu.

## LITERATUR

1. ADAMS, R. D.: (1960) The Histopathology of Human Muscle Disease. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. **38**, 318. — 2. ADAMS, R. D., DENNY-BROWN, D., PEARSON, C. M.: (1954) Disease of Muscle. Hoeber, New York. — 3. BARNES, S.: (1932) Report of a Myopathic Family with Hyper trophic Pseudohypertrophic, Atrophic and Terminal Stages. Brain, **55**, 1. — 4. BERTHOLD, H.: (1958) Zur pathologischen Anatomie der Dystrophia myotonica. Dtsch. Z. Nervenheilk. **178**, 394. — 5. BOWDEN, R. E. M.—GUTTMANN, E.: (1944) Denervation and Reinnervation of Human Voluntary Muscle. Brain, **67**, 80. — 6. BUZZARD, E. F.: (1905) The Clinical History and Postmortem Examination of Five Cases of Myasthenia gravis. Brain, **28**, 438. — 7. CLARK, W. E. L.: (1946) An Experimental Study of the Regeneration of Mammalian Striped Muscle. J. Anat. **80**, 24. — 8. CLAWSON, B. J., NOBLE, J. F.—LUFKIN, J.: (1947) Nodular Inflammation and Degenerative Lesions in Muscle. 450 Autopsies. Arch. Path. **43**, 579. — 9. DENNY-BROWN, D.: (1954) Experimental Studies pertaining to Hypertrophy, Regeneration and Degeneration. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. **38**, 147. — 10. GREENFIELD, J. G., SHY, M. G., ALVORD, E. C., BERG, L.: (1957) An Atlas of Muscle Pathology in Neuromuscular Diseases. Livingstone, Edinburgh. — 11. HARMAN, J. W.: (1947) A Histological Study of Skeletal Muscle in Acute Ischaemia. Amer. J. Path. **23**, 551. — 12. HASSIN, G. B.: (1943) The Histopathology of Progressive Muscular Dystrophy. J. Neuropath. exp. Neurol. **2**, 315. — 13. HINES, H. M., KNOWLTON, G. C.: (1933) Changes in the Skeletal Muscle of the Rat following Denervation. Amer. J. Physiol. **104**, 379. — 14. HORÁNYI-HECHST, B.: (1935) Zur Histopathologie der menschlichen Poliomyelitis acuta anterior. Dtsch. Z. Nervenheilk. **137**, 1. — 15. McEACHERN, D., ROSS, W. D.: (1942) Chronic Thyreotoxic Myopathy. Brain, **65**, 181. — 16. MEYENBURG, H.: (1929) Die quergestreifte Muskulatur. In Henke, F. und Lubarsch, O.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer, Berlin, Vol. **19**, 299—507. — 17. MICHELSON, A. M., RUSSEL, E. S., HARMON, P. J.: (1955) Dystrophia muscularis: a Hereditary Primary Myopathy in the House Mice. Proc. nat. Akad. Sci. **41**, 1079. — 18. SLAUCK, A.: (1936) Pathologische Anatomie der Myopathien. In Bumke, O., Foerster, O.: Handbuch der Neurologie. Springer, Berlin, **9**, 412. — 19. SUNDERLAND, S., RAY, L. J.: (1950) Denervation Changes in Mammalian Striated Muscle. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **13**, 38. — 20. TOWER, S. S.: (1932) Atrophy and Degeneration in the Muscle Spindle. Brain, **55**, 77. — 21. TOWER, S. S.: (1935) Atrophy and Degeneration in Muscle. Amer. J. Anat. **56**, 1. — 22. WALTON, J. N.: (1960) Muscular Dystrophy and its Relation to the other Myopathies. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. **38**, 378. — 23. WOHLFAHRT, G.: (1935) Mikroskopische Untersuchungen an progressiven Muskelatrophien. Acta med. scand. Suppl. 63. — 24. WOHLFAHRT, G.: (1942) Zwei Fälle von Dystrophia muscularum progressiva mit fibrillären Zuckungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **153**, 189. — 25. WOHLFAHRT, G.: (1949) Atrophy in Diseases of the Lower Motor Neurones. Arch. Neur. Psychiat. (Chic.) **61**, 699. — 26. WOHLFAHRT, G.: (1951) Dystrophia myotonica and Myotonica congenita. Histopathological Studies with special References to Changes in the Muscle. J. Neuropath. exp. Neurol. **10**, 109. — 27. WOHLFAHRT, G.: (1955) Aktuelle Probleme der Muskelpathologie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **113**, 426.

## NEUROLOGICAL SIGNIFICANCE OF MUSCLE-BIOPSY

B. HORÁNYI

The analysis of more than 500 muscle-biopsy specimens gave the following results.

1. The motor units, i.e. the neuromyons, are overlapping. The degree of overlap varies with the individual muscle.
2. Denervation atrophy begins with a reduction of the sarcoplasm and the myofibrils.
3. Atrophy of the lingual muscles in cases of damaged bulbar motor nuclei proceeds at a more rapid rate than that of the muscles of the extremities in cases of motoneuronal lesions.
4. Denervation atrophy is frequently accompanied by a regeneration of muscle fibres.
5. Degeneration of the hypoglossal nucleus involves a rapid deterioration of the neuromuscular spindles of the tongue, a phenomenon presumably due to that the intrafusal fibres are innervated by the same motor cells as the other muscles.
6. Degeneration of the sarcoplasm or any significant macrophage activity in the muscle fibres has not been observed in connection with pure degenerative atrophy, while — in cases of dystrophy — hyaline, granular, floccular, vacuolar degeneration is invariably observable in the sarcoplasm.
7. The number of lipid granules in the muscle fibres increases, and the sarcoplasm displays signs of granular degeneration in cases of muscular atrophy due to hyperthyroidism.
8. Slight inflammatory infiltrations in the muscles may be regarded as local manifestations of general immune-biological processes. This applies also to lymphorrhages occurring in myasthenia.
9. The rate at which dystrophic processes develop is more rapid if they are associated with primary hypertrophy, and less rapid if they start with primary atrophy.
10. No histological diagnosis of dystrophy can be established without a central migration of nuclei.
11. The activity of the connective tissues is partly primary in cases of dystrophy.
12. The fact that no signs of fibre regeneration have ever been observed in dystrophic processes is of diagnostic significance.

## О НЕВРОЛОГИЧЕСКО-КЛИНИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С МЫШЕЧНЫМИ БИОПСИЯМИ

Б. ХОРАНЬИ

На основании результатов свыше 500 биопсических исследований мышц было установлено нижеследующее:

1. Двигательные единицы, невронионы перекрывают друг друга. Степень перекрытия в различных мышцах показывает отклонения.
2. Денервационная атрофия начинается с уменьшения саркоплазмы и миофибрилл.
3. При повреждении двигательных ядер продолговатого мозга атрофия язычной мышцы развивается быстрее, чем атрофия мышц конечностей при поражениях спинно-мозговых двигательных нейронов.
4. При денервационной атрофии часто наблюдаются явления регенерации мышечных волокон.
5. При дегенерации ядра подъязычного нерва мышечные веретена языка быстро дегенерируют, предположительно потому, что внутрифузальные волокна иннервируются теми же двигательными клетками, как и остальные мышцы.
6. При чисто дегенеративной атрофии в мышечных волокнах не наблюдается дегенерации саркоплазмы, или выявляемой макрофагоцитарной активности. В противоположность этому, при дистрофии в саркоплазме во всех случаях наблюдается гиалиновая, гранулярно-флоккулярная, вакуольная дегенерация.
7. При атрофиях мышц, вызванных гипертиреозом, в мышечных волокнах повышается число липоидных зернышек, и в саркоплазме наблюдается зернистое перерождение.
8. Наблюдаемые в мышцах незначительные воспалительные инфильтрации следует рассматривать как частичные явления общих иммунобиологических процессов организма, проявляющиеся в мышцах. Это относится также к лимфоррагиям, наблюдаемым при миастении.

9. Дистрофические процессы, сопровождающиеся первичной гипертрофией, прогрессируют быстрее, чем дистрофические процессы, которые первично начинаются атрофией.

10. Центральное перемещение ядер является обязательной предпосылкой для гистологического диагностирования дистрофии.

11. Соединительнотканная активность является при дистрофии отчасти первичным явлением.

12. При дистрофических процессах никогда не наблюдается регенеративной картины мышечных волокон. Этот факт имеет диагностическое значение.

**Prof. Dr. Béla HORÁNYI, Budapest VIII., Balassa u. 6. Hungary**