

(Aus der Histopathologischen Abteilung [Prof. *Hallervorden*] des Kaiser Wilhelm-Institutes für Hirnforschung Berlin-Buch [Direktor: Prof. *Spatz*].)

Zur Histopathologie der neuralen Muskelatrophie, der hypertrophischen Neuritis und Neurofibromatose¹.

Von

Wilhelm Krücke.

Mit 32 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Juni 1942.)

I. Einführung.

Über die neurale Muskelatrophie, hypertrophische Neuritis und Neurofibromatose, die klinisch voneinander zu trennen sind, die aber verwandtschaftliche Züge aufweisen, soll im folgenden eine anatomische Untersuchung veröffentlicht werden.

Auf alle bei einer ausführlichen anatomischen Untersuchung dieser Fälle auftauchenden Fragen einzugehen, ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Einige Fragen wurden bereits an anderer Stelle veröffentlicht. Es sollen hier nur diejenigen Veränderungen besonders behandelt werden, die neue Befunde darstellen oder neue Gesichtspunkte bieten. Ein seltener Zufall erlaubte es mir, unter den Fällen von neuraler Muskelatrophie zwei Brüder zu sezieren, die in ganz der gleichen Art und Weise erkrankt waren und hiermit einen kleinen Beitrag zur pathologischen Anatomie der Familie beizusteuern.

Es handelt sich um insgesamt 8 Fälle: 3 von neuraler Muskelatrophie, 2 von hypertrophischer Neuritis und 3 von generalisierter Neurofibromatose. Außer der Seltenheit ihres Vorkommens und des immer noch nicht einheitlichen anatomischen Bildes bieten unsere Fälle eine Reihe neuer Befunde, die nicht nur für diese endogenen Nervenkrankheiten, sondern für Erkrankungen des peripheren Nervensystems überhaupt von Interesse sind. Die Art des Materials, das aus verschiedenen Instituten stammt, bringt es mit sich, daß nicht alle Fälle gleich ausführlich untersucht werden konnten und daher bei einigen Fällen nur die Hauptfragestellungen zu erörtern sind. 4 Fälle wurden eingehend, d. h. sowohl Nervensystem wie Organe untersucht. Es sind dies 3 Fälle mit neuraler Muskelatrophie und 1 Fall mit hypertrophischer Neuritis.

Die Hauptfragen, die an diesen Fällen erörtert werden sollen, sind: 1. Die Art des an den Nerven sich abspielenden Prozesses. 2. Die Folgen der Nervenkrankung auf die Organe und Gewebe. 3. Die Beziehungen der genannten Krankheiten zueinander und ihre Stellung im System der Nervenkrankheiten.

¹ Habilitationsschrift der Universität Berlin.

Unsere Fälle gehören zu einer Gruppe sogenannter endogener Erkrankungen, deren Zusammengehörigkeit von anatomischer Seite schon betont wurde, für die familiäre hypertrophische Neuritis und Neurofibromatose von *Bielschowsky*, der dabei die Frage erhob, ob nicht alle „dystrophischen“ Formen der nervösen Heredodegenerationen, welche mit Veränderungen des peripheren Nervensystems einhergehen, in nahen Beziehungen stehen. Er rechnet dazu die *Charcot-Mariesche* Form (neurale Muskelatrophie) und die Form *Werdnig-Hoffmann* (*Myatonia congenita*). *Jendrassik* hat diese Krankheiten schon mit der hypertrophischen Neuritis in eine Gruppe gebracht. Seit der Arbeit *Bielschowskys* 1923 sind weiter keine Versuche gemacht worden, diese Frage auf Grund anatomischer Untersuchungen erneut zu prüfen. Das außerordentlich seltene Vorkommen dieser von *Bielschowsky* als Heredodegenerationen mit blastomatösem Einschlag bezeichneten Krankheitsbilder macht dies verständlich. Hierdurch dürfte auch die bisher noch nicht einheitliche Klassifizierung der Krankheiten und ihre Stellung zueinander bedingt sein. Immerhin liegen über die eine Gruppe, die neurale Muskelatrophie, ganz abgesehen von den unzähligen Arbeiten über Neurofibromatose genügend klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen vor, so daß *Pette* feststellte, das pathologisch-anatomische Substrat sei so einheitlich, daß es die Grundlage zur Beantwortung gewisser pathogenetischer Fragen geben könnte. Er widerlegt die Auffassung eines polyneuritischen Prozesses und nimmt zwei Stellen der primären Erkrankung an, Vorderhornzellen und Zellen der Spinalganglien. *Dawidenkow* hat nach klinischen und genetischen Gesichtspunkten ein Schema über die neurale und hypertrophische Form der progressiven Muskelatrophie aufgestellt, in dem er 12 verschiedene Formen unterscheidet. *Pette* schreibt dazu: „Die Frage, ob diese 12 verschiedenen Formen zufällige Modifikationen des gleichen Gens oder voneinander unabhängige Mutationen sind, läßt *Dawidenkow* unbeantwortet. Immerhin scheint er mehr geneigt, letzteres anzunehmen.“ Und weiter schreibt er: „Auf Grund der inzwischen stark angewachsenen Kasuistik wissen wir heute soviel, daß die Übergänge zwischen den einzelnen Formen durchaus fließend sind.“

Gehören also diese beiden Krankheiten schon eng zusammen, so gibt es außerdem immer wieder Beschreibungen von Übergang- und Kombinationsfällen neuraler Muskelatrophie zu anderen Krankheiten, und zwar zu der *Friedreichschen* Krankheit und der progressiven Muskeldystrophie. Am bemerkenswertesten ist für die Kombination mit *Friedreichscher* Krankheit eine Arbeit *Bielschowskys* „Zur Kenntnis des *Friedreich-Komplexes*“. Er kommt zu dem Schluß, daß diese „schwer rubrizierbaren peronealen Myopathien im Lichte der Genetik zu Postulaten werden“. „Sie bilden hier das letzte Glied einer Kette, deren Ringe nicht miteinander verschmolzen, aber doch mehr oder weniger

eng aneinander gebunden sind.“ Grob schematisch nennt er als Kettenglieder cerebellare Atrophie, die *Friedreichsche* Tabes, die hypertrophische Neuritis und die Myopathie.

Für die Annahme einer Kombination mit der Muskeldystrophie ist das histologische Muskelbild die Veranlassung, aus dem verschiedene Autoren auf eine primäre Myopathie schließen, erst neuerdings wieder *S.* und *G. Wohlfahrt*. Zu solchen Kombinationsfällen gehören auch die Beobachtungen von *Bing* und *Werthemann* an zwei Brüdern, deren Eltern blutsverwandt waren. *Bing* nahm bei dem älteren Bruder ein Nebeneinander von peripheren neuritischen und primär myopathischen Veränderungen an. *Werthemann* kam bei seinem Fall zu der Ansicht, daß die Befunde an den unteren Extremitäten für eine spinale und die der oberen für eine neurale Form der progressiven Muskelatrophie sprächen. Er nimmt daher an, daß das ganze periphere Neuron, angefangen an der Ganglienzelle bis zum Muskel, primär minderwertig war und daß an einzelnen Stellen bald der Muskel, bald der Nerv, bald die Ganglienzelle am stärksten gelitten hat. Es sind dann also Verbindungen mit den „Systematrophien“ (*Spatz*) des Zentralnervensystems anzunehmen, über welche am hiesigen Institut von verschiedenen Mitarbeitern gearbeitet worden ist.

Soweit es auf Grund morphologischer Untersuchungen möglich ist, soll auf diese Kombinationsfälle eingegangen werden. Neuere Untersuchungen von *Slauck* und den Gebrüdern *Wohlfahrt* über die histologische Abgrenzung der einzelnen Formen von Muskelatrophien ermutigen besonders, daraufhin auch unsere Fälle zu untersuchen. Wenn es gelingt, aus dem histologischen Bild eine Art Diagnose der Atrophie zu stellen, z. B. aus Probeexcisionen, so wäre dies auch für die klinische Diagnostik sehr bedeutungsvoll.

II. Untersuchungsbefunde.

A. Neurale Muskelatrophie.

Fall 1 (1936, 13a)¹. Die Kranke bekam mit 30 Jahren Schmerzen im Rücken. Mit der Menopause, etwa mit 46 Jahren, eine Schwäche des ganzen Körpers. Die Schmerzen im Rücken bestanden fort, erstreckten sich auch auf Hüften und Arme. Mit 48 Jahren Aufnahme in die Heil- und Pflgeanstalt Treuenbrietzen. Es fand sich dort eine Muskelatrophie an den unteren und besonders den oberen Gliedmaßen. Die Beine waren sehr kalt. Die rechte Pupille war weiter als die linke, die Lichtreaktion erfolgte langsam, die Konvergenzreaktion wenig ausgiebig. Die Sprache war verwaschen. Man dachte an eine beginnende Bulbärparalyse. Der Gang war ataktisch, unsicher und stampfend, sie schleppte die große Zehe. Die Berührungsempfindung an Unterarmen und Unterschenkeln war etwas herabgesetzt, sonst aber erhalten. Psychisch war sie stumpf und besaß einen mäßigen Intellekt. Seit dem 6. Jahr war sie schwerhörig. Die elektrische Erregbarkeit der Muskeln war direkt und indirekt teilweise stark herabgesetzt, Entartungsreaktion

¹ Fall 1 und 5 stammen von Herrn Prof. *Hallervorden*, dem ich für die lebenswürdige Überlassung des Materials danke.

war nicht vorhanden. Die Krankheit war sehr langsam progredient, die Muskelschwäche nahm immer mehr zu. Sie magerte stark ab und starb mit 61 Jahren an einer Lungentuberkulose. Eine Körpersektion wurde leider nicht vorgenommen. Zur Untersuchung waren aber Gehirn und Rückenmark sowie periphere Nerven, Muskeln und außerdem Knochen und Haut der linken Hand vorhanden.

Makroskopisch war an den Organen außer der Degeneration der Hinterstränge und der Atrophie der Muskulatur kein krankhafter Befund zu erheben. Die peripheren Nerven waren nicht verdickt.

Bei der *mikroskopischen Untersuchung* fand sich Markfaserverarmung der Hinterstränge, im Lendenmark mehr diffus, im Halsmark im wesentlichen auf die *Goll'schen Stränge* beschränkt. Im Fettpräparat sind ganz vereinzelt im Bereich der Hinterstränge perivaskulär angeordnete Fettkörnchenzellen zu sehen. Die medialen, nahe dem Zentralkanal gelegenen Teile der Hinterstränge sind am wenigsten entmarkt. In den Hintersträngen sind die Wände der Gefäße in dicke kollagene Massen umgewandelt mit oft kaum noch erkennbarem Lumen. Um diese veränderten Gefäße finden sich Wirbelbildungen von markhaltigen und marklosen Fasern. Die Gliazellen und Gliafasern beteiligen sich ebenfalls an der Wirbelbildung.

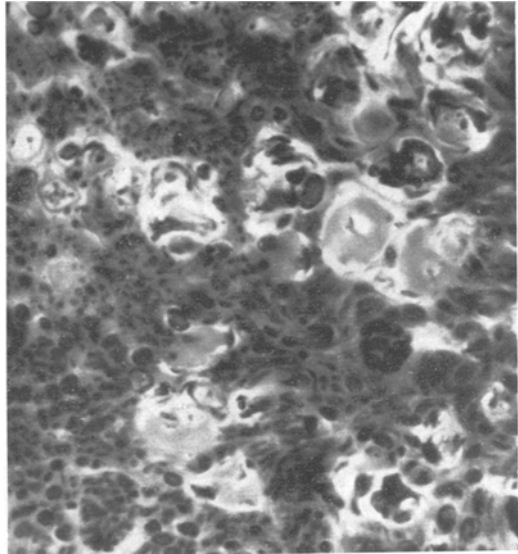


Abb. 1. Fall 1. Querschnitt durch eine hintere Wurzel im Brustmark. Austritt plasmatischer Substanzen zwischen die Markfasern und Degeneration von Markscheiden. *Heidenhain-van Gieson.*

Die hinteren Wurzelnerven zeigen ebenfalls eine Markfaserverarmung, die in den oberen Teilen des Rückenmarkes nicht ganz der der Hinterstränge entspricht. In einem Wurzelnerven im Brustmark finden sich homogene plasmaähnliche Einlagerungen, die im *van Gieson*-Präparat bräunlich rot angefärbt sind. Im Bereich dieser Einlagerungen sieht man degenerierende Markscheiden (Abb. 1). In den hinteren Wurzelnerven findet sich eine diffuse Vermehrung von *Schwann'schen* Zellen und Zellen des Endoneuriums.

Die Ganglienzellen der Vorderhörner erscheinen an Zahl vermindert, die vorhandenen enthalten zum Teil reichlich Lipoidsubstanzen, teils sind sie sklerotisch verändert.

Die Glia ist besonders in den Hintersträngen stark vermehrt. Im *Holzer*-Präparat ist eine deutliche Gliose in den Hintersträngen zu sehen. Außerdem besteht eine Gliafaservermehrung auch in den Vorder- und Seitenhörnern. Die Degeneration der Hinterstränge hört mit den Kernen der Hinterstränge auf. In der *Medulla oblongata* zeigt die untere Olive geringe Veränderungen. Im Markscheidenpräparat ist eine leichte Aufhellung im Olivenvlies vorhanden und im *Holzer*-Präparat eine entsprechende Gliose. Bei *Nissl*-Färbung finden sich einige

Ausfälle im Zellband der Olive und Vermehrung von Gliazellen. Das *Kleinhirn* zeigt keine stärkeren Veränderungen. Ein sicherer Ausfall von *Purkinje*-Zellen ist nicht festzustellen. Im Zellband des Nucleus dentatus finden sich einige sklerotische Ganglienzellen und Vermehrung von Gliazellen.

Im *Großhirn* sind keinerlei Zell- oder Faserausfälle zu erkennen. Im Bereich des Parietalhirnes findet sich an der Konvexität an einer Stelle eine kleine Ausstülpung der Rinde mit Gliazellen (Gliawarze). Weiter ist noch ein Befund am Ventrikelsystem zu erwähnen. Im Unterhorn des linken Seitenventrikels findet sich eine flache Ependymverdickung aus gliaähnlichen Zellen mit polymorphen Kernen. Mit *Heidenhain-van Gieson* färbt sich dieses Gewebe gelb-braun und läßt eine faserige Struktur erkennen. Die Ependymzellen sind an dieser Stelle völlig verschwunden. Eine ähnliche Verdickung des Ependyms findet sich noch an einer anderen Stelle im Unterhorn und am Boden des 3. Ventrikels, letztere mit Wirbelbildung von Markscheiden. Dort ist auch die Glia verdickt, dicke Züge kollagenen Bindegewebes dringen in die Substanz ein, die stellenweise nach außen vorgestülpt erscheint. Die Wände der kleinen Gefäße in der Umgebung bestehen aus dicken kollagenen Fasern.

Die Veränderungen in der Peripherie waren schon makroskopisch am stärksten distal ausgeprägt, was sich auch im mikroskopischen Bild bestätigt. Im Achselstrang ist nur ein geringer Markfaserausfall festzustellen. Es findet sich aber eine beträchtliche Vermehrung des endo- und perineuralen Bindegewebes. Im *Nissl*-Präparat ist stellenweise eine mäßige Vermehrung der *Schwann*schen Kerne vorhanden. In einzelnen Nervenfaserbündeln ist eine deutliche Metachromasie des interstitiellen Gewebes zu sehen. Die Arteria brachialis besitzt eine konzentrische Intimaverdickung und Fibrose ihrer Wand. An einzelnen Stellen nur Umbau der Media in kollagene Fasern. Die Wand der kleineren Arterien ist verdickt und besteht aus kollagenen Fasern.

Oberarmmuskulatur. In der Oberarmmuskulatur ist gerade eine beginnende Atrophie der Muskulatur zu erkennen. Stellenweise sind felderförmig abgerundete Muskelfasern zu sehen, die Sarkolemmkerne sind gewuchert, der Zwischenraum zwischen den einzelnen Fasern ist größer und es beginnt eine leichte Bindegewebsvermehrung. Die zu diesen Feldern führenden Nervenfasern enthalten keine markhaltigen Fasern oder nur noch wenig Rest von Markscheiden. In ihrer Umgebung finden sich reichlich Mastzellen. Ein Fettabbau ist nicht festzustellen. Die Muskelspindeln erscheinen intakt.

Handmuskulatur. In der Handmuskulatur ist die Atrophie weit ausgesprochener. Es findet sich eine starke Binde- und Fettgewebszunahme (Abb. 2), nur stellenweise ist die felderförmige Anordnung der Atrophie noch erkennbar. Neben sogenannten Kernzeilen (gewucherte Sarkolemmkerne) und völlig atrophischen Muskelfasern finden sich hypertrophische und normal große Fasern, ein regelloses Bild, wie es der Dystrophie musc. progress. entspricht mit dem einen Unterschied, daß die zentralen Kerne der Muskelfasern nicht so stark vermehrt erscheinen. Die Muskelspindeln haben eine stark verdickte bindegewebige Kapsel. Auch im Innern findet sich vermehrt Bindegewebe. Sämtliche Nervenfasern enthalten keine markhaltigen Fasern mehr. Die *Schwann*schen Kerne sind vermehrt, ebenso die Kerne des Endoneuriums mit einer starken Wucherung des endoneuralen Bindegewebes, dessen Fasern auf dem Querschnitt eine zwiebelschalenartige Struktur erkennen lassen. Die kleinen Arterien und Arteriolen zeigen hyaline und kollagene Umwandlung. Stellenweise ist ihre Intima stark proliferiert bis zum völligen endarteriitischen Verschuß. An dem Grundglied des rechten Mittelfingers zeigen die Nerven das gleiche Verhalten. Der Knochen erscheint im ganzen verdickt, eburnisiert. Aus dem Röntgenbild der formalinfixierten Hand lassen sich keine sicheren Veränderungen erkennen.

Epikrise. Das klinische Bild einer progressiven Muskelatrophie mit bulbären Erscheinungen und Störung der Pupillenreaktion erweist sich anatomisch als eine neurale Muskelatrophie mit ihren typischen Veränderungen. Die Muskelatrophien sind nicht sehr ausgedehnt, an den distalen Abschnitten sind sie aber sehr hochgradig. Eine besondere Besprechung erfordert der histologische Muskelbefund mit seinem zur Dystrophie hinneigenden Bild. Wo, wie hier in der Oberarmmuskulatur der Prozeß noch im Beginne ist, macht eine Unterscheidung von der Muskeldystrophie keine Schwierigkeiten durch das Vorhandensein des felderförmigen Ausfalles der Fasern, auf dessen Bedeutung als Kennzeichen für eine Läsion des peripheren Neurons *Slauck* hingewiesen hat. In einer ausführlichen Studie haben *S.* und *G. Wohlfahrt* seine Befunde bestätigt. Bei der vorgeschrittenen Atrophie liegen die Verhältnisse aber nicht mehr so einfach, sondern es findet sich hier das regellose Nebeneinander hypertrophischer und atrophischer Fasern mit starker Bindegewebs- und Fettgewebsvermehrung. Der Unterschied gegenüber der Muskeldystrophie besteht nur darin, daß die zentralen Kerne nicht so stark gewuchert sind und nicht im wesentlichen am Abbau der Muskelfasern beteiligt sind, wie dies *Slauck* für die echte Muskeldystrophie betont. Die Frage der morphologischen Ähnlichkeit der Muskelveränderungen mit der Muskeldystrophie soll später bei den anderen Fällen noch weiter besprochen werden.

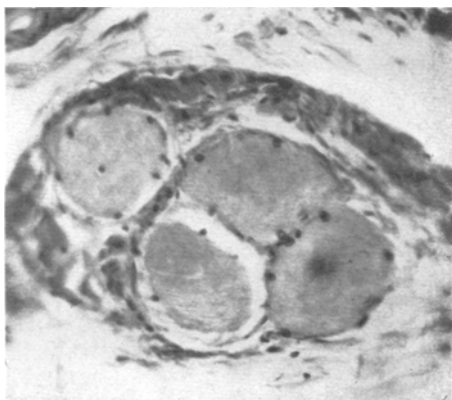


Abb. 2. Fall 1. Querschnitt durch den Abductor pollicis. Einzelne hypertrophische Fasern in atrophischen Feldern. *E. v. Gieson*.

Die peripheren Nerven zeigen eine Markverarmung ohne ein Zeichen eines Fettabbaues zu Fettkörnchenzellen. Diese Erscheinung wird von den verschiedenen Autoren auf das langsame Tempo des Abbaues zurückgeführt, so daß man nur selten einmal ein Zeichen eines Fettabbaues fände. Wenn die Erklärung auch in diesem Falle durchaus am Platze erschiene, so ist es doch sehr unwahrscheinlich, daß man an Stellen, wo ein Abbau vor sich zu gehen scheint, fast nie Fettkörnchenzellen findet, dabei ist die Degeneration von Markscheiden bei der Markscheidenfärbung stellenweise sehr deutlich. Es finden sich Brocken und Reste von Markscheiden und Proliferationsvorgänge an den Schwannschen Zellen und den Zellen des Endoneuriums. An diesen Stellen ist meist auch die Metachromasie der Interzellularsubstanz sehr deutlich, auf deren Bedeutung später noch näher eingegangen werden soll.

Bemerkenswert ist weiter ein Befund in unmittelbarer Nähe der degenerierenden Nervenfasern, nämlich die *Gefäßveränderungen*. Sie bestehen in einem Umbau der Gefäßwände und waren in diesem Falle noch nicht so ausgeprägt. Die größeren Arterien zeigen eine Intimaproliferation und einen Umbau der Wand zu kollagenen Fasern, die kleineren Arterien den gleichen Befund mit starker Intimaproliferation, die bei den Arteriolen bis zu völligem endarteriitischen Verschuß führen kann, Befunde, wie sie schon *Marinisco* an dem 5. der von *Charcot* und *Marie* zuerst beschriebenen Fälle erhoben hatte.

Ganz ähnliche Gefäßveränderungen finden sich im Bereich der Hinterstränge und der im Ventrikelsystem und der Oberfläche des Gehirns beschriebenen

Gewebsmißbildungen. Es besteht in dem Auftreten dieser wirbelförmigen Strukturen mit gleichzeitigen Gefäßveränderungen eine Analogie zur Neurofibromatose. Die übrigen Befunde am Rückenmark gleichen denen der aus der Literatur bekannten Fälle. Für unseren Fall ist nur festzustellen, daß der Ausfall von Markfasern in den hinteren Wurzeln nicht dem Ausfall in den Hintersträngen entspricht, ein Verhalten, das schon öfter beschrieben wurde und in dem *Pette* einen prinzipiellen Unterschied gegenüber der *Tabes* sieht.

Über Pupillenstörungen und bulbäre Erscheinungen ist schon öfters berichtet worden. *Pette* bespricht diese Befunde eingehender, ebenso die Abgrenzung gegenüber der *Tabes* in einem ähnlich gelagerten Fall. Die Veränderungen von Oliven und Nucleus dentatus gehen schon über zu den bei *Friedreichscher* Krankheit gefundenen. Dort ist auch mitunter eine Beteiligung der Oliven und des Nucleus dentatus festzustellen. Die Schwerhörigkeit der Kranken war offenbar peripher bedingt, da am N. acusticus in seinen zentralen Abschnitten keine Veränderungen gefunden wurden.

Fall 2 (1938, 11). S.-Nr. 248/37 (Path. Inst. Buch)¹. In unserem zweiten Fall ist das Auftreten der Krankheit familiär. Die Eltern des Pat. waren Vetter und Base und ein Bruder des Kranken lag mit den gleichen Erscheinungen ebenfalls im Ludwig-Hoffmann-Hospital Berlin-Buch. Drei Schwestern sind gesund. Die Mutter starb an Hirnschlag, der Vater an Prostata-Ca. Ein Neffe war Bettnässer, ein anderer Neffe mit 12 Jahren an Gehirngeschwulst erkrankt. Eine Schwester mit 39 Jahren an Brustkrebs gestorben. — Die Geburt des Kranken war normal. Er hat gut laufen und sprechen gelernt. Bis zum 3. Lebensjahr ist die Entwicklung normal verlaufen. Im 3. Lebensjahr wurde das Kind eines Tages von der Mutter mit verkrampften Händen und Füßen vorgefunden, das Bewußtsein war dabei nicht getrübt, die Sprache ungestört. Er hatte kein Fieber, in der Umgebung war kein Fall von spinaler Kinderlähmung oder Encephalitis aufgetreten.

An den unteren Gliedmaßen wurden orthopädische Operationen vorgenommen und mit Hilfe von Schienenapparaten konnte der Kranke noch gehen. Vom 15. Lebensjahre an wurde das Gehen unmöglich. Allmählich trat eine auffallende Abmagerung der unteren und oberen Gliedmaßen ein. Seit seinem 31. Lebensjahr lag der Kranke nur noch im Bett und konnte nicht mehr selbständig essen. Appetit und Schlaf waren immer ungestört, er hatte keine Blasen- und Mastdarmsuffizienz. Zu dieser Zeit begann eine Schwellung der Hände und Füße, die an den Händen immer wieder zurückging, an den Füßen aber fortschritt. Durch Einritzen der Haut an den Füßen wurde die Schwellung von Zeit zu Zeit gut beeinflußt, es entleerte sich jedesmal reichlich gelbliche Flüssigkeit.

Am 22. 5. 35 Aufnahme in das Ludwig-Hoffmann-Hospital Berlin-Buch.

Aus dem Untersuchungsbefund. 37jähriger Kranker in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand, auffallend blasse und etwas fettige Haut. Atrophie der Muskulatur des gesamten Schultergürtels und der Arme einschließlich der kleinen Handmuskeln. Häufig fibrilläre Zuckungen, besonders im Bereich der Musculi deltoidei. Die Arme können aktiv bis knapp in Schulterhöhe gehoben und leicht im Ellbogengelenk gebeugt werden. Aktive Beweglichkeit der Handgelenke ist völlig aufgehoben. Die Finger sind gebeugt, können aktiv und passiv nicht durchgestreckt werden. Stark eingeschränkte Beweglichkeit von Schulter und Ellbogengelenk. Hypotonie der Muskulatur. Sehr starke Atrophie der gesamten Beinmuskulatur, die Beine liegen in Hüft- und Kniegelenk gebeugt. Die aktive und passive Beweglichkeit ist völlig aufgehoben, die Kniegelenkkonturen springen stark hervor. Elephantiasische Verdickung des unteren Drittels der Unterschenkel, sowie des

¹ Herrn Prof. *Anders* danke ich für die lebenswürdige Überlassung des Materials der Fälle 2 und 5.

gesamten Fußrückens. Reflexe können wegen der aufgehobenen aktiven Beweglichkeit nicht geprüft werden.

Die Augenbewegungen sind nach allen Seiten frei. Die Pupillen sind knapp mittelweit, nicht entrundet, reagieren nur wenig und unausgiebig auf Licht, gut auf Konvergenz. Gehör beiderseits herabgesetzt. Die Sprache ist etwas abgesetzt, stoßartig mit heiserer Stimme. Die Sensibilität ist nicht deutlich gestört.

Im Röntgenbild der Extremitätenknochen findet sich eine hochgradige Kalkverarmung der Knochen, besonders der unteren Gliedmaßen mit Auftreibung der Metatarsalköpfchen und Grundglieder beider Füße. Im übrigen ein völliger Umbau der Knochenstruktur im Bereich der ankylosierten Gelenke.

Wa.R. war negativ, ebenso *Kahn* und *Meincke*. Der Reststickstoff im Blut betrug 58,8 mg-%, der Blutzucker 100 mg-%. Der Blutdruck nach *Riva-Rocci* 165 : 105.

Im weiteren Verlauf der Krankheit nahmen die Atrophien immer mehr zu und wurden auch an den proximalen Abschnitten der Gliedmaßen deutlich. Die Schwellung an den Füßen nahm ebenfalls zu, so daß noch öfter Incisionen gemacht wurden, in letzter Zeit mit geringerem Erfolg. Im Alter von 39 Jahren starb der Kranke.

Das Krankheitsbild wurde klinisch als Endzustand einer neuralen Muskelatrophie aufgefaßt.

Aus dem Sektionsbericht (S.-Nr. 248/37, Path. Inst. Buch): Atrophie der Muskeln, aller Gliedmaßen sowie der Bauch-, Brust- und Rückenmuskulatur, geringere der Halsmuskulatur. Die atrophischen Muskeln sind von Fett- und Bindegewebssträngen durchsetzt. An beiden Unter- und Oberschenkeln findet sich an Stelle der Muskulatur reichlich Fettgewebe mit starken bindegewebigen Zügen. Beugekontraktur beider Beine mit Ankylose der Fuß-, Knie- und Hüftgelenke. Elephantiasisartige Auftreibungen beider Füße und der unteren Teile der Unterschenkel mit Wulstbildung über dem Calcaneus und dem Fußrücken. Gleichartige, jedoch geringere Verdickung beider Hände mit Beugekontrakturen und geringer Auftreibung der Fingerendglieder.

Aus der Sektionsdiagnose. Hochgradige allgemeine Anämie und Kachexie, Bronchopneumonie beider Lungenunterlappen bei ausgedehnten zylindrischen Bronchiektasien. Dilatation beider Kammern des kräftigen Herzens, Hypertrophie der linken Kammer, geringe Atheromatose der Coronararterien, Atheromatose der Aorta, Arteriosklerose der großen Äste der Aorta und der peripheren Arterien.

Megacolon sigmoideum. Starke Gastritis catarrh. haemorrhagica productiva. Vergrößerte Milz mit Auflockerung der Pulpa, Stauungsfettleber, Formanomalie der Leber: atrophischer linker Leberlappen. Multiple etwa stecknadelkopfgroße Gewebsmißbildungen beider Nieren in Mark und Rinde und kirschkerngroßes Hämangiom der Rinde. Struma nodosa colloides calculosa.

Groß- und Kleinhirn waren makroskopisch ohne krankhaften Befund, das Rückenmark war dünn, ebenso die Wurzelnerven. Die peripheren Nerven zeigten distal eine leichte Verdickung.

Mikroskopische Untersuchung. Rückenmark: Wie im vorhergehenden Fall findet sich hier eine Entmarkung der Hinterstränge, die im Lendenmark mehr diffus ist mit Ausnahme der in der Nähe des Zentralkanals liegenden Abschnitte (Abb. 3). Nach dem Brustmark zu nimmt sie ab und beschränkt sich im Halsmark vorwiegend auf die *Goll*schen Stränge. Außerdem findet sich eine diffuse Lichtung der Randzone. In den hinteren Wurzeln ist ein dem in den Hintersträngen entsprechender Ausfall von Markfasern festzustellen. Der Ausfall von Markfasern läßt sich bis zu den Kernen der Hinterstränge verfolgen. Auf einem Schnitt oberhalb der Hinterstrangkernkerne sind keine Ausfälle mehr zu erkennen. Die im Bereich der Lichtung erhaltenen Markfasern in den Hintersträngen und den hinteren Wurzeln sind von außerordentlicher Feinheit. Um veränderte Gefäße, besonders am Rande

des Lichtungsbezirkes findet sich eine deutliche Wirbelbildung markhaltiger und markloser Nervenfasern, sowie Gliakerne und Gliafasern (Abb. 4 u. 5).

Die Nervenzellen im Vorder- und Seitenhorn sind in allen Höhen an Zahl vermindert. Die vorhandenen sind zum Teil unverändert, zum Teil sklerotisch. Die Zellen des Intermediolateraltraktes erscheinen ebenfalls an Zahl vermindert. Die Gliazellen sind im Bereich der Vorder- und Seitenhörner leicht vermehrt, ebenso in den Hintersträngen.

In den weichen Häuten finden sich geringfügige Lymphocyteninfiltrate. Die Gefäßwände sind im Bereich des Rückenmarkes verdickt, besonders in den Hintersträngen, sie bestehen aus dicken kollagenen Fasern.

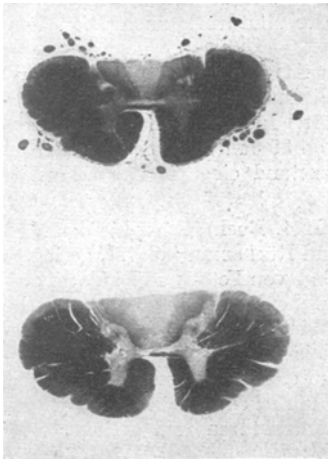


Abb. 3. Fall 2. Brust- und Halsmark.
Degeneration der Hinterstränge.

In den hinteren Wurzeln sind die *Schwann*-schen Kerne und die Kerne des Endoneurium deutlich vermehrt.

Im *Holzer*-Präparat ist eine deutliche Gliose der Vorder- und Seitenhörner zu sehen. Eine geringere findet sich in den Hintersträngen.

Im *Bielschowsky*-Präparat des Rückenmarkes finden sich neben den noch erhaltenen feinen markhaltigen Nervenfasern reichlich marklose. Stellenweise, besonders deutlich im Brustmark, sieht man die schon erwähnten wirbelartig angeordneten Faserbündel, in denen viele dünne marklose Nervenfasern verlaufen. Die Vorderstränge und die vorderen Wurzeln erscheinen auch im *Bielschowsky*-Präparat unverändert. In den hinteren Wurzeln besteht der überwiegende Teil der Nervenfasern aus marklosen von ganz verschiedenem Kaliber, vorwiegend aber aus dünnen Fasern, die in Bündeln zusammenliegen.

Ein durch die Dura durchtretender Wurzel-nerv zeigt verbreiterte Achsenzylinder mit Fragmentation, daneben viele dünne Achsenzylinder. An einzelnen Stellen sieht man Sprossungserscheinungen.

Medulla oblongata. In den unteren Oliven finden sich zahlreiche sklerotische Zellen und eine Vermehrung von Gliakernen innerhalb und außerhalb des Zellbandes. Die Wände der kleinen Arterien sind fibrös umgewandelt, ihre Media ist kernarm. Im *Holzer*-Präparat ist eine deutliche Gliose in den unteren Oliven zu sehen.

Kleinhirn. In der Rinde sind einzelne *Purkinje*-Zellen ausgefallen, die *Bergmannsche* Glia ist leicht gewuchert. Vereinzelt finden sich Fettkörnchenzellen perivascular. Im Nucleus dentatus sind geringfügige Zellausfälle festzustellen und eine Ansammlung Pigmentschollen um die Gefäße. Die Brücke ist intakt.

Großhirn. Vereinzelt sieht man Heterotopien von Ganglienzellen und Markfasern, die der Rinde aufsitzen (Hirnarzen). In der Rinde finden sich an verschiedenen Stellen doppelkernige Nervenzellen. Im Parietalhirn sind an der Markrindengrenze zwei kleine ältere Blutungsherde zu sehen. Im übrigen zeigt auch der mikroskopische Bau von Stammganglien sowie Mark und Rinde und der vegetativen Zentren keine krankhaften Veränderungen.

Wurzelnerven. Die hinteren Wurzeln sind, wie schon bei der Beschreibung des Rückenmarkes erwähnt, entsprechend dem Ausfall der Hinterstränge an der Entmarkung beteiligt. Im Lendenmark zeigen sie den stärksten Faserausfall, der nach dem Halsmark zu abnimmt.

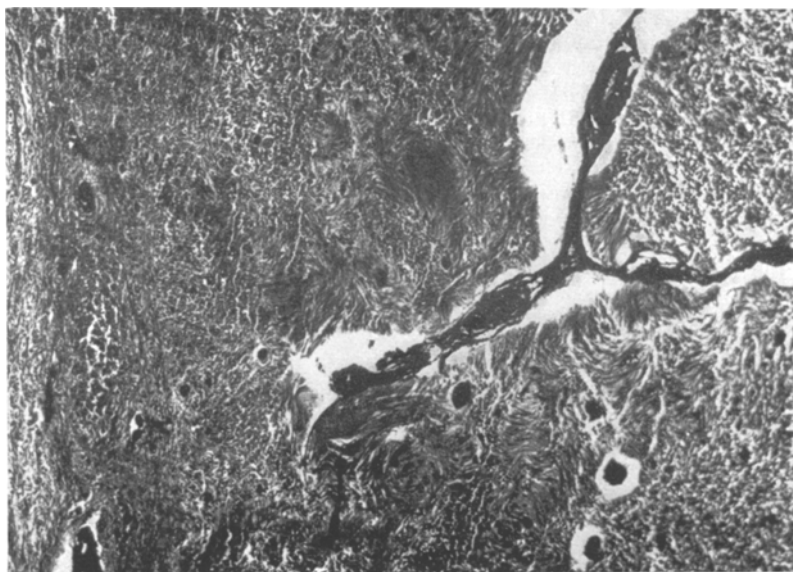


Abb. 4. Fall 2. Brustmark. Ausschnitt aus den Hintersträngen. Wirbelbildung perivascular. Bielschowsky-Präparat. 52 \times .

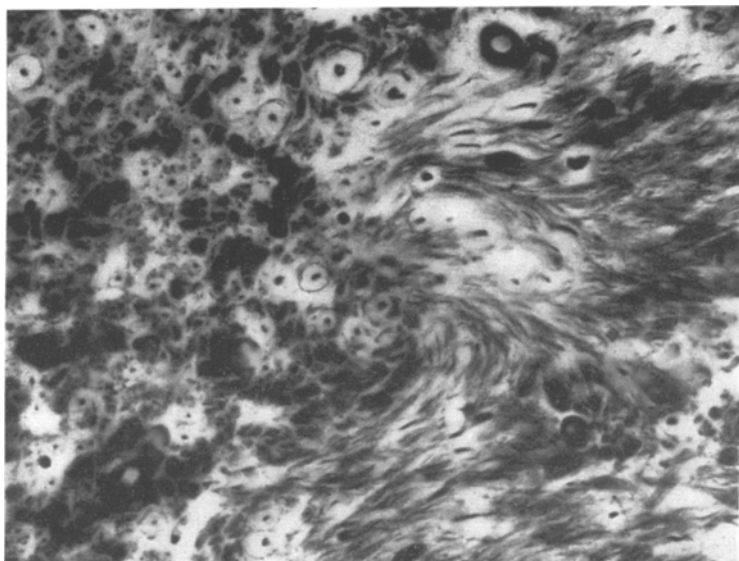


Abb. 5. Fall 2. Dasselbe bei stärkerer Vergrößerung. Die Wirbel bestehen aus markhaltigen und marklosen Nervenfasern sowie Gliakernen und Gliafasern. 560 \times .

Periphere Nerven. Auf Querschnitten durch die Nervenplexus sind die Veränderungen am deutlichsten zu erkennen. Mit der *Feyrter*schen Einschlußfärbung mit Thionin-Weinsteinsäure stellen sich einzelne Faserbündel völlig unverändert

dar, während andere beginnende und ausgebildete Veränderungen zeigen. Besonders im Plexus brachialis sind noch frischere Veränderungen zu finden. Hier ist an einzelnen Stellen eine Auflockerung des Nervenbündels zu erkennen, die Fasern sind weit auseinandergedrängt, zum Teil völlig entmarkt. In den *Feyrter*-Präparaten ist an diesen aufgelockerten Stellen zwischen den einzelnen Faserbündeln keinerlei Substanz nachweisbar, während in Kresylpräparaten zwischen diesen Fasern sich eine mukoide Substanz darstellen läßt. Diese Differenz zwischen dem Kresylviolettpräparat und dem *Feyrter*-Präparat ist dadurch zu erklären, daß die vorliegenden Kresylpräparate schon 1937 bald nach der Fixation angefertigt wurden, während die *Feyrter*-Präparate erst nach 2jährigem Lagern in Formalin gemacht wurden. Es ist bekannt, daß die metachromasierenden Substanzen durch längeres Verweilen in Formalin ihre Fähigkeit zur Metachromasie verlieren können.

Über diese mukoiden Substanzen wurde schon besonders berichtet¹. Bei dem hier vorliegenden Degenerationsprozeß im peripheren Nerven tritt eine Schädigung der Gefäße mit nachfolgender Kreislaufstörung ein, die vermutlich durch ein Befallensein der vegetativen Nerven (ob primär oder sekundär ist nicht zu entscheiden) zustande kommt. Hierdurch kommt es zu einem Austritt vorwiegend von Blutflüssigkeit und es ergeben sich dadurch Bilder im peripheren Nerven, die der serösen Entzündung von *Rösle* und *Eppinger* entsprechen. Im Gefolge dieser serösen Durchtränkung treten die schleimartigen Substanzen in Erscheinung, für deren Herkunft es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten gibt. Einmal können sie aus dem Bindegewebe stammen (Schleimphanerose, *Letterer*) oder aus den zahlreich vorhandenen Mastzellen. Zum anderen stammen sie vielleicht auch aus den Markscheiden, die ja ebenfalls eine metachromasierende Substanz enthalten, worauf ihre Färbbarkeit mit der *Feyrter*schen Einschlufärbung beruht. Das Schicksal dieser mukoiden Substanzen, die in ihren färberischen Reaktionen völlig denen der Gefäße gleichen, ist ihre Umwandlung zu kollagenen Fasern, so daß als Restzustand dieser als mukoiden Degeneration bezeichneten Veränderung der peripheren Nerven eine Verdickung des endo- und perineuralen Bindegewebes mit weitgehendem Markscheidenverlust übrig bleibt.

Zu diesem schon veröffentlichten Befund sind noch einige histologische Einzelheiten hinzuzufügen. An den Stellen im peripheren Nerven, wo diese Auflockerung der Fasern mit dem Auftreten der mukoiden Substanz zu sehen ist, findet sich gleichzeitig eine Wucherung der Kerne des Endoneuriums. Die Kerne nehmen Formen an, wie sie sich im embryonalen und reifen Gallertgewebe finden. Die Zellen haben viele Fortsätze und scheinen alle miteinander durch feine Ausläufer in Verbindung zu stehen. Das Endoneurium ist hier weitmaschig gebaut, zwischen den Maschen verlaufen noch einzelne normale Nervenfasern, zum großen Teil aber Nervenfasern, die Degenerationserscheinungen zeigen und schon gewucherte *Schwann*sche Zellen. An Längs- und Querschnitten ist zu erkennen, daß durch diese aufgelockerten Stellen vorwiegend kollagene Bänder ziehen, die auf Querschnitten zwiebelschalenartig geschichtet erscheinen und in ihrem Innern Markscheiden sowie Bindegewebs- und *Schwann*sche Kerne enthalten. Die „Zwiebelschalen“ sind durch konzentrisch geschichtete kollagene Lamellen gebildet. Man hat deutlich den Eindruck, daß sich diese „Zwiebelschalen“ aus der mukoiden Substanz durch eine Umwandlung zu kollagenen Lamellen um einen Kondensationskern bilden und weiter durch immer erneutes Abscheiden lamellärer kollagener Strukturen verdichten und an Ausdehnung zunehmen². Als Kern findet man zu meist eine oder mehrere Markscheiden, von deren bindegewebiger Hülle die Bildung vielleicht ausgegangen ist oder marklose Nervenfasern. Zum Teil zeigen diese markhaltigen Fasern Zeichen frischen Abbaues, Zerbröckelung, grobwabige Struktur

¹ Krücke: Virchows Arch. 304, 442 (1939). — ² Krücke: Virchows Arch. 308, 1 (1941).

und schlechtere Färbbarkeit. Es ist überraschend, wieviele marklose Nervenfasern im Bereich dieser Bänder bei der Silberimprägnation zu sehen sind. Es finden sich Neuritenverbreiterungen, Aufsplitterungen, Keulen-, Ösen- und Schlingenbildung. Weiter sieht man Zerbröckelung der Neuriten mit kleinen Auswüchsen an den Enden, stellenweise auch deutliche Sprossungen. An einzelnen Stellen sind viele ganz feine, sich überflechtende marklose Fäserchen zu sehen, ein Bild, das *Bielschowsky* als „überneurotisierte“ *Büngnersche* Bänder bezeichnete. Die Bänder, in denen sich diese Bildungen finden, entsprechen nicht ganz den *Büngnerschen* Bändern, obwohl man im *Nissl*-Präparat ein Syncytium gewuchelter *Schwannscher* Zellen feststellen kann. Im *van Gieson*-Präparat sieht man nämlich, daß diese Bänder fast ausschließlich aus kollagenen Fasern bestehen und die *Schwannschen* Zellen nur einen geringen Teil des gewucherten Gewebes ausmachen.

Diese hier beschriebenen Veränderungen finden sich am ausgeprägtesten im Plexus brachialis, wo sie entsprechend dem Grade der Atrophie der Muskulatur noch am frischesten erscheinen. Weiter peripher ist vorwiegend eine Zunahme des kollagenen Gewebes in Endo- und Perineurium festzustellen. In allen untersuchten Nervenabschnitten sind aber immer noch markhaltige Nervenfasern nachzuweisen. Der Abbau der Markscheiden erfolgt also offenbar in einem sehr langsamen Tempo. Die in den peripheren Abschnitten sich noch vorfindenden Markscheiden weichen in ihrem Bau erheblich vom Normalen ab. Sie sind meistens sehr dünn, zeigen starke Trichterstrukturen und eine geänderte Färbbarkeit. Da gleichzeitig mit dem Abbau auch Regenerationserscheinungen zu beobachten sind, ist aus den Präparaten nicht immer mit Sicherheit zu ersehen, ob es sich bei den markhaltigen Nervenfasern um präexistente oder regenerierte Fasern handelt. Vor allem läßt der Gehalt an vielen feinen Markfasern daran denken, daß es sich um regenerierte Fasern handeln kann (Abb. 6 u. 7).

Die Veränderungen des peripheren Nervensystems sind symmetrisch an beiden Seiten in gleicher Weise vorhanden. Im Halsbereich zeigen die Nerven keine oder nur geringfügige Veränderungen.

Muskulatur. Untersucht wurden mehrere Stellen der atrophischen Muskulatur der Unterschenkel, verschiedene Beuge- und Streckmuskeln der oberen Gliedmaßen und des Halses.

Die Muskulatur der proximalen Abschnitte der Extremitäten zeigt den geringsten Grad der Atrophie. Hier finden sich nebeneinander Felder normaler Muskelfasern neben Feldern atrophischer und hypertrophischer Fasern. Die Atrophie hat im Bereich des Halses also einen deutlich felderförmigen Charakter. Auf einen Querschnitt durch den Biceps brachii zeigen die Muskelfasern aber schon ein etwas anderes Verhalten (Abb. 8, 9 u. 10). Die felderförmige Verteilung der Atrophie ist hier nicht mehr so deutlich. In einem Feld normaler Fasern liegen neben deutlich hypertrophischen stark atrophische Fasern. Innerhalb der einzelnen Felder treten Fettzellen und Inseln von Fettgewebe auf, die stellenweise größere Ausdehnung besitzen und die Muskelfasern isolieren. Die atrophischen Fasern, die etwa ein Drittel des gesamten Muskelquerschnittes einnehmen, zeigen wechselnde Grade der Atrophie. Von leichter Wucherung der Sarkolemmkerne bis zu riesenzellartigen Bildungen, „Myoklasten“, finden sich alle Übergänge. Die Muskelnerven zeigen gleichartige Veränderungen mit weitgehender Entmarkung wie die schon beschriebenen Nerven. Die Muskelspindeln sind größtenteils ödematös aufgetrieben.

Die distalen Abschnitte der Gliedmaßenmuskulatur lassen eine felderförmige Einteilung der Atrophie überhaupt nicht mehr erkennen, hier erinnert das Bild am meisten an die Veränderungen bei der Muskeldystrophie. Die Wucherung des Fettgewebes steht ganz im Vordergrund. Muskelfasern sind kaum noch zu erkennen, sie bestehen im wesentlichen nur noch aus Kernschläuchen ohne Sarkoplasma. Dazwischen findet sich reichlich gewuchertes Bindegewebe. Die Gefäße, sowohl Venen wie Arterien, innerhalb der veränderten Muskelsabschnitte zeigen einen

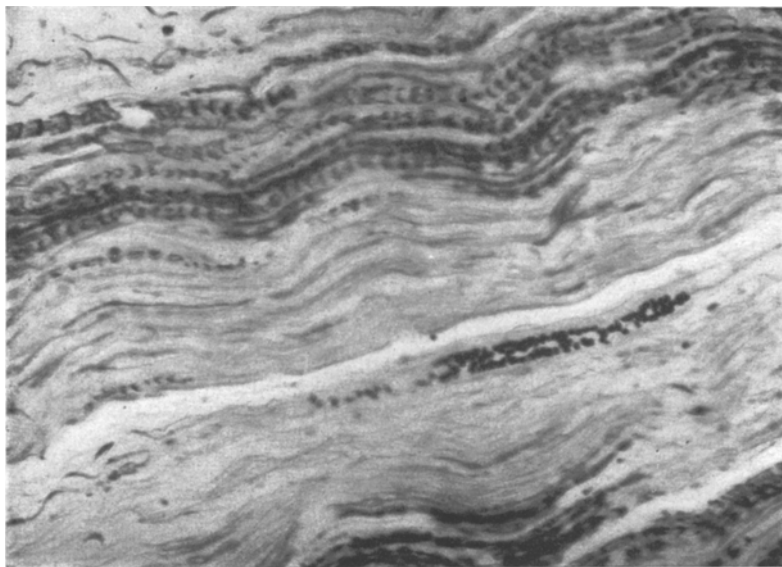


Abb. 6. Fall 2. Längsschnitt aus dem Plexus brachialis. Entmarkter Bezirk mit Resten von Markscheiden und einzelnen dünnen Markfasern. *Heidenhain*.

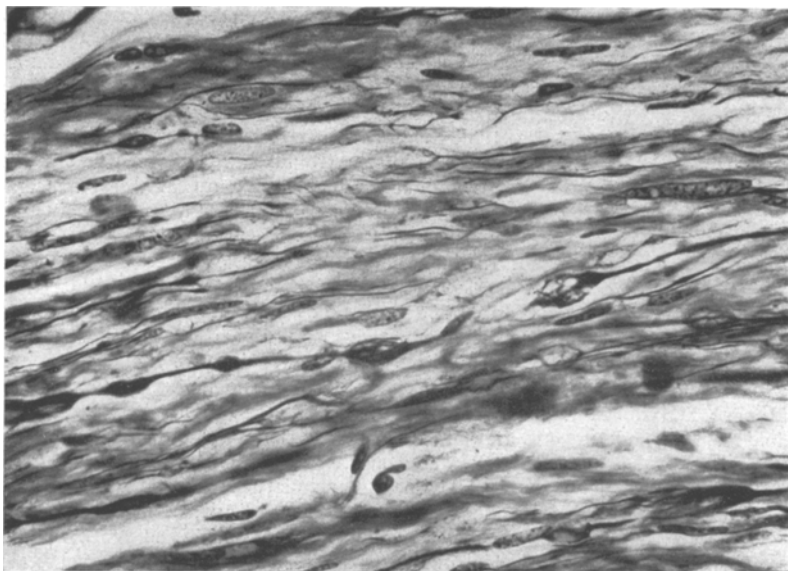


Abb. 7. Fall 2. Längsschnitt durch Wurzelnerven. Auftreibungen von Achsenzyklindern. Wucherungen *Schwannscher* Zellen. *Bielschowsky*.

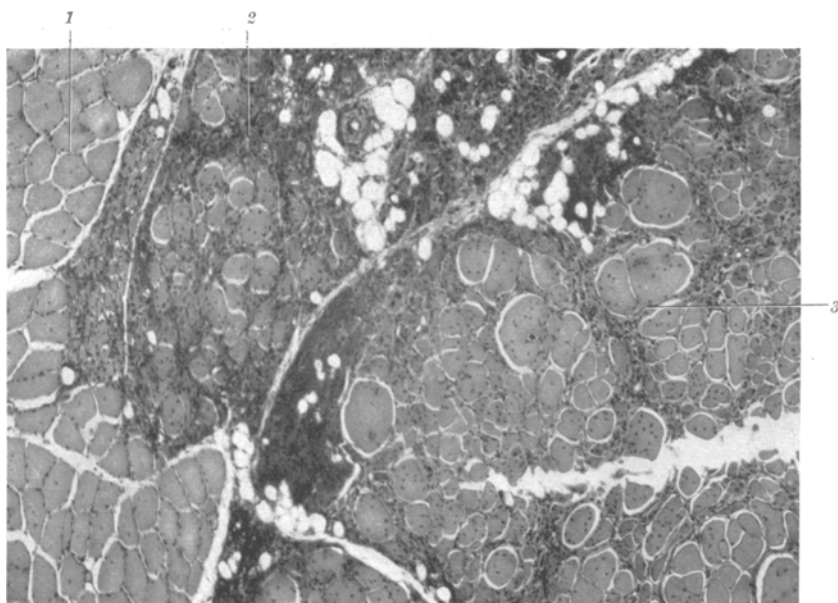


Abb. 8. Fall 2. Querschnitt Musculus biceps brachii. Hypertrophische Fasern in atrophischen Feldern mit Vermehrung binnenständiger Kerne. Am Rande intaktes Muskelfeld. Wucherung von Fettgewebe im Interstitium. Dystrophieähnliches Bild. 1 normale Muskelfasern, 2 atrophische Muskelfasern, 3 hypertrophische Muskelfasern im atrophischen Feld. *Heidenhain-van Gieson*.

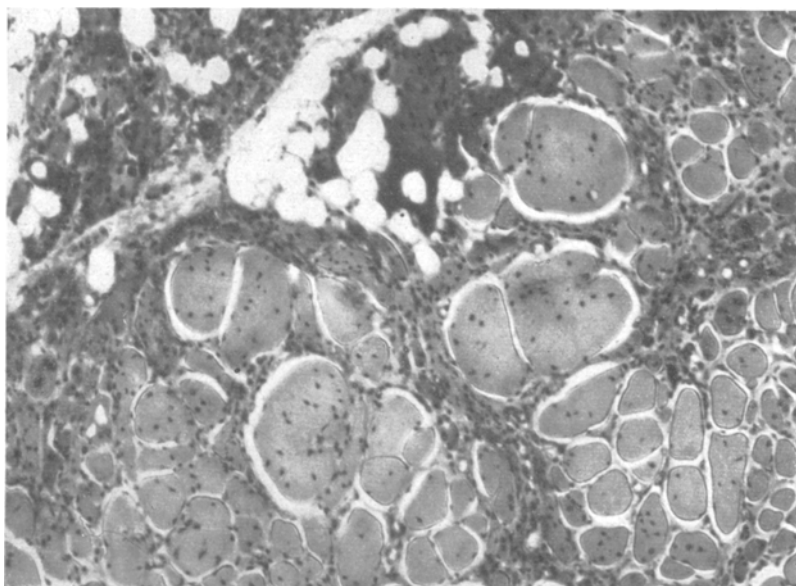


Abb. 9. Fall 2. Ausschnitt aus dem vorhergehenden Bild. Zerfall einer hypertrophischen Muskelfaser mit vielen binnenständigen Kernen. Dystrophieähnliches Bild.

starken Umbau ihrer Wand, Intimahyperplasie bis zum völligen Verschluß kleinerer Äste und Verdickung der Muscularis mit Umwandlung in kollagenes Bindegewebe. Die Venen zeigen vorwiegend eine knotige Intimahyperplasie, diese ist auch deutlich in den Abschnitten der Muskulatur, bei denen die Atrophie noch nicht so weit vorgeschritten ist.

Das Bild des Unterganges der einzelnen Fasern besteht nicht einfach in einem Schmälerwerden der Faser mit einer Wucherung der Sarkolemmkerne, sondern man findet hypertrophische Fasern mit Wucherung der binnenständigen Kerne und

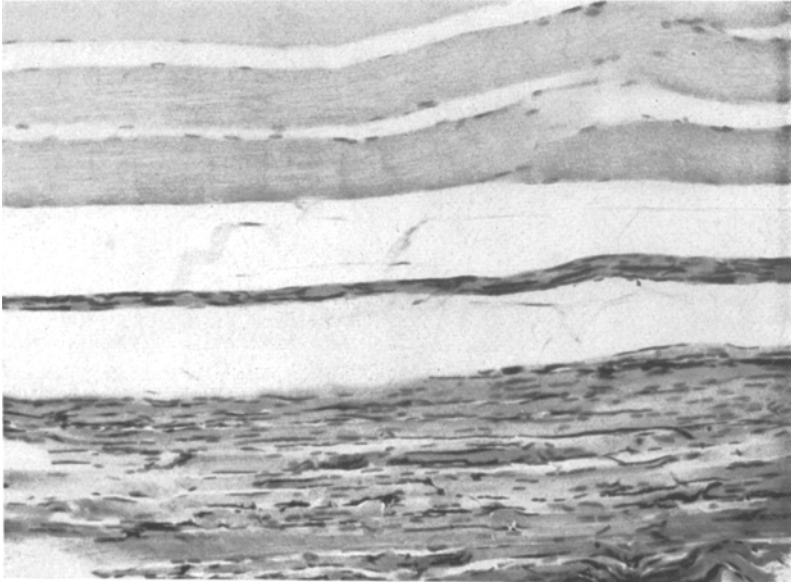


Abb. 10. Fall 2. Längsschnitt. Musculus biceps brachii. Hypertrophische Fasern neben atrophischen, mit gewucherten Sarkolemmkernen. Hämatoxylin-Eosin.

Spaltung der Fasern, sowie Auflösung des Sarkoplasmas. Auf dem Querschnitt fällt eine Abrundung der Fasern und Längsspaltung vorwiegend hypertrophischer Fasern auf. Bis zu starken Graden von Atrophie der einzelnen Fasern behält diese ihre Querstreifung. Mitten in atrophischen Bezirken bilden sich dann die einzelnen Fettzellen, die sich zu Inseln vereinen. An Stellen auch frischer Degeneration findet sich eine interstitielle Bindegewebswucherung. Die Muskelfasern zeigen keine degenerative Verfettung. Im Interstitium finden sich reichlich pigmenthaltige Zellen, die vorwiegend Eisenreaktion geben. Die Muskelnerven dieser so schwer veränderten Muskeln sind zum größten Teil entmarkt, das Endo- und Perineurium enthält vermehrt kollagene Fasern und gewucherte Kerne. Die Bindegewebskerne haben vielgestaltige Formen. Die Schwannschen Kerne sind ebenfalls gewuchert und machen auf Längsschnitten den Eindruck Bünignerscher Bänder. Die Kerne sind vielfach hochgradig lang gezogen und spindelig verdünnt. Überraschend ist wiederum der Reichtum an marklosen Nervenfasern innerhalb der Faserbündel.

An den atrophischen Muskelfasern konnten bei Silberimprägnation keine motorischen Endigungen mehr nachgewiesen werden. Sichere Degenerationserscheinungen an den motorischen Endplatten noch intakter oder in Untergang

befindliche Muskelfasern konnten nicht festgestellt werden. Pathologische Veränderungen konnten nur an den Muskelspindeln festgestellt werden, bei denen ein starkes Ödem, eine Degeneration der Nervenfasern mit Vermehrung des Nervenbindegewebes und eine Atrophie der Muskelfasern gefunden wurde.

Hautveränderungen. Besonders untersucht sind die Veränderungen der Haut des Unterschenkels und die Verdickungen an den Füßen. Beim Durchschneiden dieser Hautverdickungen floß nur wenig Flüssigkeit ab. Das Gewebe sah ähnlich aus wie das des übrigen Unterschenkels, bestand also vorwiegend aus Fettgewebe,

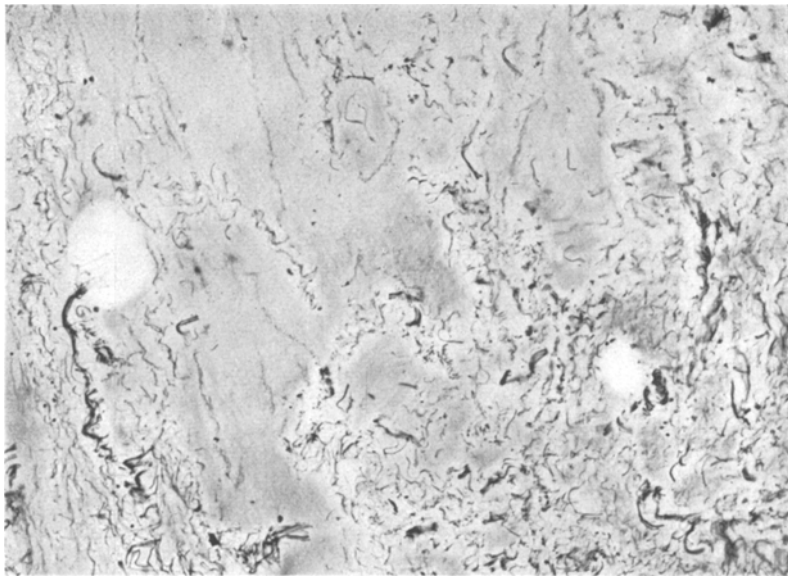


Abb. 11. Haut vom Unterschenkel. Eiweißreiches Ödem mit gewucherten Silberfibrillen. *Oliveira*.

nur war es wesentlich flüssigkeitsreicher. Außerdem zogen vermehrt derbe Bindegewebsstränge hindurch.

Mikroskopisch. Die Epidermis ist verdickt, das Corium ist ebenfalls verbreitert und enthält derbe Bindegewebszüge. Die Subcutis ist durch ein eiweißreiches Ödem auseinandergedrängt. Im Corium sind sämtliche Bindegewebszellen hochgradig verfettet, sie enthalten reichlich doppeltbrechende Lipotide. Um die Gefäße finden sich Haufen von Fettkörnchenzellen. An der Grenze vom Corium zur Subcutis finden sich besonders starke Anhäufungen von Fettkörnchenzellen, so daß das gesamte Corium im Fettpräparat als breites, gelbes Band erscheint. Die glatten Muskelfasern der Haut zeigen degenerative Verfettungen. In allen Schichten finden sich perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate. Das Ödem in der Subcutis färbt sich mit *van Gieson* gelbbraun, bei Azan graublau, bei Silberimprägnationen bei *Oliveira* rauchgrau, verhält sich also wie eine eiweißreiche Flüssigkeit (Abb. 11). Stellenweise stellt sie sich bei *van Gieson*-Färbung als grobbalkiges, gelbrotes, kernloses, homogenes Netzwerk dar. Bei der Silberimprägnation nach *Oliveira* sieht man die Bindegewebsfibrillen teils auseinandergedrängt, teils erscheinen innerhalb des kernlosen Netzwerkes feinste Silberfibrillen.

Die Nerven der Haut lassen bei *Feyrter*-Färbung noch eine ziemlich erhebliche Anzahl markhaltiger Nervenfasern erkennen. Allerdings besteht die Marksubstanz aus etwas grobtropfigen Schollen. Bei Silberimprägnation nach *Bielschowsky* sind noch reichlich Achsenzylinder nachzuweisen, wobei die große Feinheit aller vorhandenen Fasern auffällt. Sensible Endigungen waren in keinem der Schnitte nachzuweisen.



Abb. 12. Fall 2. Röntgenbild des linken Fußes. Auftreibung der Metatarsalköpfchen und des linken Metatarsalknochens.

Knochenveränderungen. Auf den Röntgenbildern der unteren Gliedmaßen war eine Aufhellung der Knochen mit Verbreiterung der Markräume und Verdünnung der Corticalis zu sehen (Abb. 12, 13). An den Metatarsalknochen und besonders der Metatarsalköpfchen waren Auftreibungen festzustellen. Bei der Präparation erwies sich der Knochen an dieser Stelle so weich, daß er mit dem Messer schneidbar war. Beim Durchschneiden fanden sich verschieden große Cysten, die einen teils klaren, teils gelblich-braunen Inhalt besaßen.

Mikroskopisch. Tibia, Fibula und Metatarsus links. An allen Stellen zeigt sich, daß die Corticalis einen stark spongiösen Charakter hat, es findet sich nur eine ganz dünne Lamelle kompakten Knochens. Vom Periost aus gehen tiefe Lacunen in die Knochenlamellen, so daß die Oberfläche des Knochens höckerig erscheint. In diesen Lacunen befindet sich ein zellreiches Gewebe mit Gefäßen. Einzelne Höhlen enthalten auch Riesenzellen. An den Metatarsalknochen (Abb. 14) ist die Corticalis

hochgradig verdünnt und stellenweise vollständig unterbrochen. Der erste Metatarsalknochen ist am besten erhalten, während die Auftreibungen und

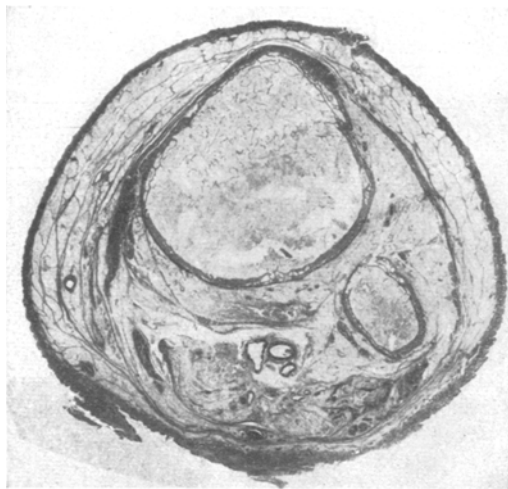


Abb. 13. Fall 2. Querschnitt durch den Unterschenkel. Verbreiterungen des Markraumes beider Unterschenkelknochen. Hochgradige Atrophie der Muskulatur. Hämatoxylin-Eosin.

Verdünnungen der Corticalis nach außen hin zunehmen. An keiner Stelle finden sich sichere Regenerationserscheinungen. Der Markraum ist hochgradig erweitert und enthält reines Fettmark.

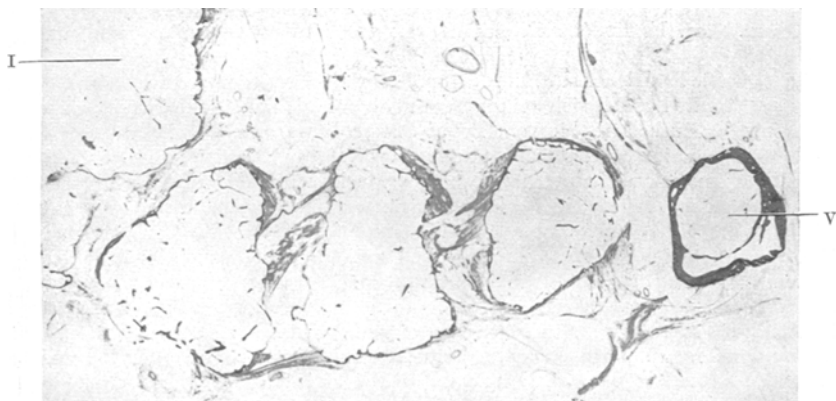


Abb. 14. Fall 2. Querschnitt durch die Metatarsalköpfchen. Hochgradige Erweiterung der Markräume und Schwund der Spongiosa von V nach I zunehmend. E. v. Gieson.

Vegetative Nerven. Ganglion coeliacum. Im *Bielschowsky*-Präparat sieht man neben normal sich imprägnierenden Nervenzellen mit vielen Fortsätzen eine große Anzahl sehr pigmentreicher Nervenzellen, die geschrumpft sind und keine Fortsätze mehr erkennen lassen. In einem Ganglion innerhalb des Nebennierenmarkes finden sich Ganglienzellen, die ebenfalls keine Fortsätze mehr besitzen, mit

homogenen Einschlüssen. Im Brust- und Halssympathicus sowie im Vagus wurden keine krankhaften Veränderungen gefunden.

Die inneren Organe zeigen keine Besonderheiten im mikroskopischen Bild. Lediglich die Magenwand erscheint verdickt und der Plexus myentericus kernreicher zu sein. Die Schleimhaut des Magens und des Dünndarms ist hyperplastisch. Von dem im Sektionsprotokoll erwähnten Megacoelon stand leider kein Material mehr zur Verfügung.

Hypophyse. Die eosinophilen Zellen erscheinen an Zahl etwas vermehrt. Im übrigen kein krankhafter Befund.



Abb. 15. Fall 3. Klumpfuß mit Hyperkeratose und Narben. Trophische Geschwüre.

Schilddrüse. Es findet sich eine Struma colloidosa mikro- und makrofollicularis.

Hoden. Die Kanälchen sind nicht atrophisch, die Spermiogenese ist noch im Gange.

Epikrise. Es handelt sich bei unserem zweiten Falle um ein familiäres Auftreten der neuralen Muskelatrophie vom Typus *Charcot-Marie* mit den charakteristischen Veränderungen im Rückenmark und den peripheren Nerven. Die von *Schultz* vorgeschlagene Bezeichnung neurospinale Muskelatrophie wäre auch hier zutreffender. Die Ausfälle in den Hintersträngen entsprechen durchaus der Entmarkung der hinteren Wurzeln. Deutlich sind auch die Ausfälle von Nervenzellen in Vorder- und Seitenhörnern. Die übrigen Veränderungen sollen im Anschluß an den nächsten Fall, den Bruder dieses Kranken, besprochen werden.

Fall 3 (1940, 110). Dieser Kranke, der Bruder des vorhergehenden Falles, starb im Alter von 49 Jahren. Aus seiner Krankengeschichte ist zu entnehmen, daß die Erkrankung im 3. Lebensjahr begonnen hat mit Verkrümmung der Zehen und danach der Hände. Vom 35. Lebensjahr an war er bettlägerig. Es bestand starke Atrophie der Gliedmaßenmuskulatur, besonders der distalen Abschnitte. Grobe Störung der Berührungsempfindung an den Händen, die nach proximal abnimmt. Langsame Progredienz der Erscheinungen, Tod am 22. 9. 40.

Aus dem Sektionsbericht. Todesursache: Myodegeneratio cordis. Bronchopneumonie.

Aus der Diagnose. Hochgradige Atrophie fast aller Muskeln des Körpers mit Ausnahme des Kopfes und des Halses. Adduktionsstellung der Arme und Beine. Klumpfußbildung beiderseits (Abb. 15). Kyphoskoliose mäßigen Grades. Herz-

hypertrophie mit starker thrombosierender Arteriosklerose der Coronararterien. Myodegeneratio cordis arteriosclerotica mit Aneurysmabildung der linken Kammerwand. Konfluierende Bronchopneumonie. Stauungsorgane. Megacolon (Abb. 16): Der Dickdarm ist insgesamt 2,50 m lang. Man kann drei Stellen der Erweiterung und der Verengung am Dickdarm feststellen. Die stärkste Erweiterung besteht im Colon sigmoideum, das an seiner breitesten Stelle einen Umfang von 31 cm aufweist. Das Colon transversum hat einen Umfang von 20 cm und das Colon coecum einen Umfang von 21 cm. Zwischen diesen Erweiterungen finden sich engere Abschnitte, die einen Umfang von 11—12 cm besitzen. Die Darmwand ist nicht verdünnt und läßt alle Wandschichten gut erkennen. An seiner weitesten Stelle ist das Sigma 2 mm dick. Nach den engen Stellen zu wird die Wand dicker und beträgt z. B. im oberen Teil des Rectums 4—5 mm, im mittleren Teil des Rectum 1 cm. An diesen Stellen zeigt die Schleimhaut erhebliche Faltenbildung, während sie an den starken Erweiterungen glatt erscheint. Ober- und Unterschenkelknochen sind nicht verändert. Erst im Bereich der Füße finden sich auch Knochenveränderungen.

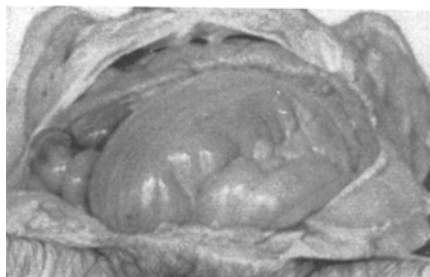


Abb. 16. Fall 3. Megacolon.

Im oberen und unteren Sprunggelenk sind die Gelenkflächen von einem dünnen Knorpelbelag bedeckt und klaffen in der Mitte. Vom Rande her wuchert ein weiches Granulationsgewebe in das Gelenk ein und zerstört den Knorpelbelag. Talus und Calcaneus besitzen noch eine relativ feste Konsistenz. Die Metatarsalknochen sind stark aufgetrieben, besonders nahe den Metatarsalköpfchen mit Erweiterung des Markraumes und Verdünnung der Corticalis (Abb 17). Sie liegen nicht nebeneinander, sondern sind hochgradig ge-

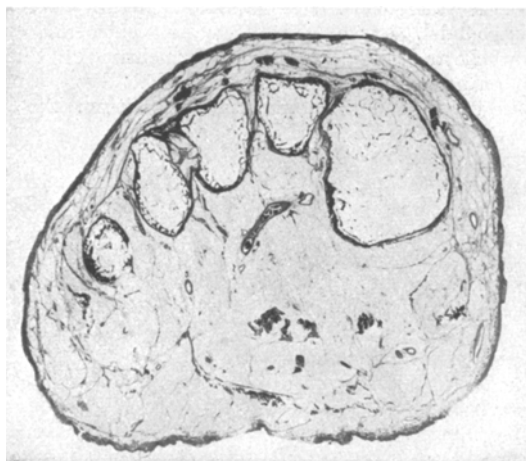


Abb. 17. Fall 3. Schnitt durch den Fuß im vorderen Drittel der Metatarsalknochen.

wölbt und lassen sich mit dem Messer schneiden. Nach der Fußsohle zu starke Vermehrung des Fettgewebes. Geringe Struma nodosa colloidales, kleines Rindenadenom der rechten Nebenniere. Pendulierende Fibrome am Stamm und am Zäpfchen, sowie einzelne Pigmentnaevi und lokale Hyperkeratosen in den proximalen Abschnitten des Stammes und der oberen Extremitäten sowie besonders über den Füßen.

Mikroskopische Untersuchung. Großhirn: Normale Architektur, keine herdförmigen oder systematischen Erkrankungen.

Kleinhirn: Einige unbedeutende Zellausfälle im N. dentatus, Rinde unverändert.

Medulla oblongata: Keine Strangerkrankungen, keine Zellausfälle.

Rückenmark: Hochgradige Entmarkung der Hinterstränge, die sich im Halsmark fast nur auf die *Goll'schen* Stränge beschränkt. Außerdem besteht eine starke Aufhellung der Kleinhirnseitenstrangbahnen und eine geringe der ganzen Vorderseitenstränge. Die hinteren Wurzeln sind deutlich gelichtet, enthalten aber noch reichlich Markfasern. Es besteht ein offener Gegensatz zwischen der geringeren Entmarkung in den hinteren Wurzeln und dem sehr viel stärker entmarkten Hintersträngen. Die vorderen Wurzeln sind unverändert. Die Ganglienzellen in den Vorderhörnern sind zum größten Teil erhalten, doch sind sicher auch einige ausgefallen, viele sind sklerotisch. Einzelne sind im Sinne der primären Reizung verändert. Die Ganglienzellen in den Seitenhörnern zeigen die gleichen Veränderungen. Beträchtliche Ausfälle in den *Clark'schen* Säulen. In den Hintersträngen sieht man Gliafaserwucherungen und Wirbelbildung von Markscheiden und Gliafasern, namentlich in der Randzone zwischen dem völlig entmarkten und dem besser erhaltenen Gebiet. Im Halsmark ist eine hintere Wurzel stärker entmarkt, das Endo- und Perineurium ist gewuchert und am Rande liegen drei Ganglienzellen. An dieser Stelle befindet sich auch ein lymphocytäres Infiltrat, außerdem verlaufen in dem Bindegewebe der weichen Häute einige abgesprengte Nervenfasern. Im Gebiet der Hinterstränge sind die Gefäßwände verdickt, sie bestehen aus kollagenen Fasern. Das Gefäßlumen ist zum Teil stark eingengt.

Spinalganglien: Die meisten Zellen sind schwer erkrankt, zum Teil mit Vakuolen durchsetzt und Wucherung der Trabantzellen. Man sieht an Stelle vieler zugrunde gegangener Zellen eine knötchenförmige Wucherung von Kapselzellen. In den interstitiellen Zellen und in der Kapsel des Spinalganglions findet sich reichlich grünliches Pigment. Von den Spinalganglien aus gehen zwei verschiedene Nervenfaserbündel. Das eine ist hochgradig entmarkt, erheblich verdickt und enthält gewucherte *Schwann'sche* Kerne, Vermehrung des Endoneuriums und etwas mukoide Substanzen. Das andere Bündel enthält dagegen noch reichliche Markfasern, die aber vorwiegend ein dünnes Kaliber besitzen. Die *Schwann'schen* Kerne sind auch hier etwas vermehrt, die Faserbündel aber nicht auseinandergedrängt und frei von mukoiden Substanzen. Weiter nach der Peripherie zu sind die mukoiden Substanzen erheblich vermehrt, das Endoneurium ist deutlich gewuchert. Es läßt sich in diesem Abschnitt kein Fettabbau nachweisen. In Silberpräparaten sieht man noch deutlicher die Veränderungen der Spinalganglienzellen von der starken Blähung der Zelle bis zu der Schrumpfung und ihrem völligen Zerfall. Ihre Fortsätze sind entsprechend verändert, entweder verbreitert oder bei stärkerem Zellschwund abgebröckelt.

Periphere Nerven. Plexus brachialis: Auf einem Längsschnitt aus den oberen Anteilen des Plexus brachialis sieht man eine starke Auflockerung der Nervenfaserbündel. Innerhalb eines ödematösen von zahlreichen reich verästelten Bindegewebszellen gebildeten weitmaschigen gallertartigen Gewebes liegen die einzelnen Faserbündel. Sie enthalten zum Teil Markscheiden, zum Teil bestehen sie aus gewucherten kollagenen Fasern, die in ihrem Innern zu *Büngner'schen* Bändern angeordnete *Schwann'sche* Zellen führen. Diese Bilder gleichen völlig dem Befund bei der hypertrophischen Neuritis an der entsprechenden Stelle.

Auf einem Querschnitt sieht man die einzelnen Nervenfaserbündel des Plexus durch Fettgewebe weit auseinandergedrängt. Sie sind wesentlich schmaler als die des normalen und von einem dünnen Perineurium umgeben. Die Nervenstränge sind größtenteils entmarkt, einzelne der kleineren enthalten aber noch reichlich Markfasern, allerdings sämtlich von einem sehr dünnen Kaliber. Es ist auffallend, daß fast alle erhaltenen Markfasern dieses manchmal hochgradig feine Kaliber besitzen. An einzelnen Stellen ist die Struktur des Nervenfaserbündels stark aufgelockert und es finden sich zwischen Nervenfasern mit gewuchertem Endoneurium reichlich mukoide Substanzen. Die auf dem Querschnitt mitgetroffene A. brachialis zeigt eine konzentrische Intimawucherung mit starker Verfettung.

Bei Silberimprägnationen sieht man in den Nervenfaserbündeln zahlreiche Neuriten, die zum großen Teil ein sehr feines Kaliber besitzen und sich überflechten. Man sieht an den Neurofibrillen Ösen- und Schlingenbildung sowie Sprossungserscheinungen. An einzelnen Stellen sieht man dünne Fasern sich umbiegen und rückwärts verlaufen, nach Art der *Perroncitoschen* Spiralen, nur nicht mit deutlicher Spiralenbildung. Wahrscheinlich handelt es sich um entsprechende, aber völlig rudimentäre Bildungen.

Nervus ischiadicus: Auf dem Querschnitt sind die Faserbündel durch gewuchertes Fettgewebe weit auseinandergedrängt. Sie zeigen eine Verdickung des Peri- und Epineuriums, in das die Faserbündel fest eingeschlossen sind. Das Endoneurium zeigt stellenweise eine starke Wucherung kollagener Fasern, an anderen Stellen besitzt es eine weitmaschige Struktur mit Auflockerung der Nervenfaserbündel und Vermehrung mukoider Substanzen. Auch hier finden sich noch reichliche Markfasern, aber alle von auffallend dünnem Kaliber, das auf Längsschnitten besonders deutlich zu sehen ist. Die *Schwannschen* Kerne sind gewuchert und bilden *Büngner*-sche Bänder. Wucherung der Kerne des Nervenbindegewebes.

Muskulatur. M. biceps: Der größte Teil der Muskelfasern ist hier noch unverändert erhalten, doch finden sich innerhalb der normalen Felder völlig atrophische und Felder mit beginnender Atrophie, sowie alle Übergänge zwischen beiden. An einzelnen Stellen ist die Atrophie schon so weit vorgeschritten, daß von dem Muskelgewebe nur noch Reste gewucherter Sarkolemmkerne und vermehrtes Bindegewebe mit einzelnen Muskelspindeln erhalten sind. Der Hauptteil dieses atrophischen Muskelgewebes besteht aber aus gewuchertem Fettgewebe. Die Muskelspindeln zeigen eine Degeneration ihrer Nervenfasern, ebenso wie die Muskelnerven mit gleichzeitiger Wucherung *Schwannscher* Kerne und des Endoneuriums. Die Muskelfasern innerhalb der Spindel sind atrophisch, der Kapselraum ist stellenweise erweitert. In den atrophischen Gebieten hochgradige Wucherung der Sarkolemmkerne bis zur Riesenzellbildung (Myoklasten) und Wucherung von lymphocytenartigen Zellen.

Pectoralis major: Der Hauptteil der Muskelfasern ist gut erhalten, einzelne kleine Felder zeigen wechselnde Grade der Atrophie bis zum völligen Schwund des Sarkoplasma und hochgradige Wucherung der Sarkolemmkerne. In den atrophischen Bündeln vereinzelt hypertrophische Fasern. Die Querstreifung ist auch an den atrophischen Fasern gut erhalten.

Muskeln der unteren Gliedmaßen. Das Muskelgewebe ist vollständig geschwunden, an seiner Stelle findet sich gewuchertes Fettgewebe, zwischen dem vermehrte kollagene Fasern verlaufen, die zum Teil reichlich mit elastischen Fasern vermischt sind. In diesem Gewebe sind an einzelnen Stellen restliche gewucherte Sarkolemmkerne zu finden, während sie im allgemeinen vollständig verschwunden sind. Die Nervenfaserbündel zeigen eine hochgradige Wucherung des Endoneuriums und der *Schwannschen* Kerne, wobei die Wucherung des Endoneuriums überwiegt. Es besteht aus dicken kollagenen Fasern. Stellenweise sind in den Nervenfaserbündeln sogar noch reichliche Markfasern nachzuweisen, die aber sämtlich von dünnem Kaliber sind und kolbige Anschwellungen besitzen und Zerbröckelungserscheinungen zeigen. Die Muskelfasern in den Muskelspindeln sind ebenfalls völlig atrophisch. Die Nervenfasern verschwunden. An ihrer Stelle sind die *Schwannschen* Zellen vermehrt und die Kerne und Fasern des Endoneuriums gewuchert. Das Aussehen des Kapselraumes wechselt, manchmal ist er erweitert, manchmal verschmälert, aber immer sieht man eine deutliche Kernvermehrung und Wucherung der Kerne nach dem Inneren zu. Außer diesen atrophischen Muskelspindeln finden sich von kollagenen Fasern umgebene Bündel, die plasmareiche Kerne, gewucherte kollagene Fasern und geringe elastische Fasern enthalten. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um sensible oder motorische Endigungen.

Zunge. Die Muskelfasern sind in der Hauptsache unverändert, doch finden sich einzelne atrophische Felder. Die Nervenfasern zeigen im Vergleich zu den Skelettmuskeln viel reichlicheren Gehalt an Markfasern, vor allen Dingen von normal großem Kaliber. Nur einzelne leichte Markfaserausfälle und Wucherung *Schwannscher* Kerne. Vermehrung der kollagenen Fasern des Endoneuriums. In den Nerven der Submucosa sind nur ganz vereinzelt Markfasern zu sehen von ganz feinem Kaliber. In diesen Abschnitten auch hochgradige Wucherung der *Schwannschen* Kerne. In den Papillen sind keine Markfasern nachzuweisen, dagegen finden sich noch reichlich Neurofibrillen bei Silberimprägnation, die innerhalb stark gewuchterter *Schwannscher* Kerne verlaufen. Die Kerne der sensiblen Endkörperchen sind vermehrt. An den großen Gefäßen der Zunge sind knötchenförmige Intimawucherungen und Elasticaaufsplitterung zu sehen.

Haut vom Oberarm. Hier findet sich eine örtliche Hyperkeratose und eine Verbreiterung der Subcutis mit Vermehrung kollagener Fasern. An der Grenze zum subcutanen Fettgewebe zeigen die zuführenden Nervenfasern nur noch vereinzelte ganz dünne Markfasern mit Zerfallserscheinungen und Wucherung der *Schwannschen* Kerne. Im Silberpräparat sind auch hier noch zahlreiche Neurofibrillen vorhanden, in den untersuchten Schnitten fanden sich aber keine sensiblen Endigungen in der Haut.

Haut vom Unterschenkel. Die Subcutis ist verbreitert, besteht aus dicken kollagenen Bändern. Es sind kaum noch Nervenfasern zu erkennen. Die vorhandenen enthalten Reste von dünnen Markfasern und gewucherte *Schwannsche* Kerne. Sensible Endigungen sind nicht mehr nachzuweisen.

Flacher Hauttumor vom Stamm. In der Subcutis finden sich Nester von Basalzellen zwischen gewucherten Hautmuskelfasern. Die Zellen haben zum Teil deutliches Plasma und runde, meist dunkel gefärbte Kerne. An den Gefäßen sieht man hochgradige Veränderungen, mukoide Verquellung und Intimawucherung bis zum völligen Verschuß. Das Bild gleicht völlig dem eines Karzinoides des Darms.

Megacolon. Colon descendens: Die im Mesocolon verlaufenden Nervenfasern enthalten nur ganz dünne strichförmige Markfasern mit Ösenbildung und keulenförmigen Verbreiterungen, außerdem etwas größere Brocken von Markfasern. Dicke markhaltige Nervenfasern sind nicht vorhanden. Die Ganglienzellen in den Nervenplexus sind zum Teil sklerotisch verändert.

Die Darmwand ist hochgradig verdickt, vor allem die Muskelschicht. Die Schleimhaut ist hyperplastisch. Die Ganglienzellen des Plexus myentericus sind in reichlicher Zahl vorhanden. Sie lassen sich bei Silberimprägnation zum Teil gut mit ihren Fortsätzen imprägnieren. Stellenweise erscheint der Plexus verbreitert und kernreicher als in der Norm. Es lassen sich zahlreiche dicke und dünne Neurofibrillen innerhalb dieser kernreichen Gebiete nachweisen. Die Muscularis mucosae ist ebenfalls deutlich verdickt. Der Plexus submucosus enthält stellenweise ebenfalls reichlich Kerne und ist etwas verbreitert.

Vegetatives Nervensystem. Ganglion cervicale superius: Die Nervenzellen sind zum Teil schwer geschädigt und enthalten fast alle Vakuolen und reichliches Lipoidpigment. Ein großer Teil ist chronisch verändert, außerdem sind verschiedene Zellen ausgefallen. Um die veränderten Zellen sieht man deutliche Kernvermehrung. Im ganzen sind die Markfasern vermindert, es fehlen vor allem die dickeren Fasern. An den Gefäßen leichte Proliferation der Intima und Vermehrung des perivaskulären Bindegewebes.

Ganglion coeliacum: An den Zellen sind die gleichen Veränderungen wie im vorigen Ganglion zu sehen. Die Nervenfaserbündel enthalten nur wenige und sehr dünne markhaltige Fasern. Die *Schwannschen* Kerne sind deutlich vermehrt.

Innersekretorische Organe. Hypophyse: In den unteren Abschnitten des Vorderlappens sind keine eosinophile Zellen zu sehen, dagegen reichlich kolloide Cysten. An der Grenze des Vorder- und Hinterlappens mehrere verschieden große Kolloid-

cysten. Nahe der Kapsel im Vorderlappen eine kleine Plattenepithelinsel. Im Hinterlappen nahe der Grenze zum Zwischenlappen eine Insel von basophilen Epithelzellen, reichliches Pigment im Hinterlappen.

Pankreas: Völlige Atrophie einzelner Läppchen mit hochgradiger Bindegewebswucherung und Wucherung einzelner Epithelien, die wie gewucherte Ausführungsgänge aussehen. Reichlich interstitielle Lymphocyteninfiltrate, besonders am Rande der atrophischen Läppchen. Starke interstitielle Bindegewebswucherung. Die Inseln erscheinen etwas verkleinert, ihre Zellen enthalten Fetttropfen.

Schilddrüse, Hoden: Sind mikroskopisch unverändert.

Epikrise. Nach dem makroskopischen und mikroskopischen Bild handelt es sich auch hier um eine neurale Muskelatrophie vom Typ *Charcot-Marie* mit familiärem Auftreten. Die Atrophien beginnen an den distalen Abschnitten der Extremitäten, wo sie auch am stärksten ausgeprägt sind. In diesem Falle ist außer der Entmarkung der Hinterstränge eine Aufhellung der Kleinhirnseitenstrangbahnen vorhanden. Die in diesem Falle mögliche Untersuchung der Spinalganglien ergab auch hier deutliche Zellveränderungen. Die Ganglienzellen zeigten alle Stadien der Degeneration. Es bestand außerdem im Gegensatz zu dem Bruder ein deutliches Mißverhältnis zwischen der Entmarkung der Hinterstränge und dem geringeren Markausfall in der hinteren Wurzel. Die peripheren Nerven zeigten deutliche mukoiden Degeneration mit De- und Regenerationserscheinungen an den Nervenfasern bis in ihre Endabschnitte. Bei beiden Brüdern fand sich ein Megacolon, das hier genauer mikroskopisch untersucht wurde. Es fanden sich hierbei Veränderungen der zuführenden Nerven, Hyperplasie des Plexus myentericus und aller Wandschichten an einer der verengten Stellen. Veränderungen am Knochensystem fanden sich nur im Bereich des Fußes; und zwar bestanden hier die gleichen Veränderungen wie bei dem Bruder, die sehr an die *Sudecksche* Knochenatrophie erinnern. Bemerkenswert ist, daß die Beweglichkeit der großen Gelenke in diesem Fall nicht eingeschränkt war, obwohl der Kranke ebenso wie der Bruder lange Jahre bewegungsunfähig im Bett gelegen hatte und die Krankheit im ganzen etwa 46 Jahre bestand. Die Inaktivität hat also hier nicht zu einer Versteifung geführt. Diese Feststellung ist wichtig für die Vorstellung über die Genese der Ankylose der Gelenke bei dem Bruder, bei dem eine hochgradige bindegewebige und zum Teil knöcherne Ankylose bestand. Es ist das ein weiterer Hinweis für die neurogene Entstehung der Knochen- und Gelenkveränderungen bei diesen Fällen. Der Krankheitsprozeß bei dem Bruder ist schneller, immerhin auch in 36 Jahren, aber mit größerer Stärke verlaufen. Hierdurch ist mit großer Wahrscheinlichkeit auch der Unterschied an dem Knochenbefund zu erklären. Die Degeneration in den peripheren Nerven waren auch bei dem vorigen Fall erheblich stärker. Die vegetativen Nerven in diesem Fall zeigen ebenfalls eine Beteiligung an den Degenerationserscheinungen nur in geringerem Maße wie die Cerebrospinalnerven. Bei dem vegetativen Nervensystem liegen die

Verhältnisse der Organinnervation nicht so übersichtlich wie z. B. bei der Skelettmuskulatur. Aus diesem Grunde ist eine Beurteilung von Organveränderungen durch Nervenschädigung nur mit großer Vorsicht möglich. Es wäre auch verfehlt, nun jede nachweisbare Organschädigung unbedingt als neural aufzufassen, wie z. B. die hier bestehende Pankreas-cirrhose, obwohl zwischen Pankreas und peripher-vegetativen Nerven sicher enge Wechselbeziehungen bestehen. Aber eine Veränderung ist auf den neuralen Einfluß zumindest verdächtig, nämlich das schon erwähnte Megacolon. Bei der bisherigen Erörterung über die Entstehung des Megacolons ist die Möglichkeit einer neurogenen Genese meines Wissens nicht erörtert worden. Wie die klinische Veröffentlichung von Götze zeigt, bestanden bei beiden Brüdern schwere vegetative Störungen, die zu einem Teil durch die morphologisch gefundenen Degenerationen eine Erklärung finden.

Zusammenfassende Betrachtung über die neurale Muskelatrophie.

Der an den Nerven bei der neuralen Muskelatrophie sich abspielende Prozeß wurde zunächst als eine Neuritis gedeutet (Hoffmann u. a.), mit aufsteigender Degeneration bis zu den hinteren Wurzeln und den Hintersträngen. Bielschowsky nahm im Gegensatz dazu an, daß bei diesen Krankheiten entwicklungshemmende Faktoren der embryonalen Anlage in Analogie zur Recklinghausenschen Krankheit eine Rolle spielten. Vor allem schien ihm dafür die Schwere der Hinterstrangerkrankung zu sprechen, die diejenige bei schweren Polyneuritiden übertreffe. Er nahm eine fehlerhafte Abwanderung des aus der Ganglienleiste stammenden Bildungsmaterials an, infolgedessen mangelhafte Myelinisation dieses Gebietes.

Bei einem frühen Beginn der Erkrankung, wie bei unseren beiden letzten Fällen im 3. Lebensjahr und ihrem familiären Auftreten, sowie den kleineren Fehlbildungen am Nervensystem und den Organen erscheint die Annahme einer Entwicklungsstörung durchaus berechtigt. Aber es fragt sich doch auch schon hier, warum dieser Fehler der embryonalen Anlage erst jetzt zur Auswirkung kommt. Noch schwieriger wird diese Deutung bei den sporadischen und Spätfällen, bei denen bis zum Beginn der Krankheit keinerlei Erscheinungen auf einen mangelhaften Bau oder eine fehlerhafte Funktion des Nervensystems hindeuten, wie dies bei einem unserer nächsten Fälle zu sehen ist. Man muß hier doch daran denken, daß es sich um einen langsam einsetzenden Krankheitsprozeß handelt an einem vorher normalen Nervensystem.

Über die Frage nach dem primären Sitz der Erkrankung läßt sich auf Grund anatomischer Untersuchungen nur mit großer Vorsicht und häufig sehr wenig aussagen. Aus dem anatomischen Befund kann man ersehen, daß sowohl die Vorderhornzellen geschädigt sind, wie die Zellen der Spinalganglien, die Hinterstränge, hinteren Wurzeln und die peripheren Nerven, wobei nach unserem Eindruck die Erkrankung der

peripheren Nerven durchaus im Vordergrund stand. Wenn bei der ersten Beschreibung der Krankheitsbilder die Erkrankung der peripheren Nerven vielleicht überbewertet wurde und man die Nervenzellen vernachlässigte, so darf aber die umgekehrte Betrachtungsweise heute nicht dazu führen, alle sichtbaren Veränderungen nur auf die Nervenzellen zurückzuführen. Für unsere Fälle ist die Frage dahin zu beantworten, daß eine primäre Erkrankung der peripheren Nervenfasern ebenso wahrscheinlich ist, wie die der Nervenzelle. Bestärkt werden wir in dieser Auffassung durch die Art der Nervenveränderungen, den diskontinuierlichen Markzerfall, ähnlich wie bei der Alkohol- oder Bleineuritis und die gleichzeitig vorzufindenden Gefäßveränderungen, die darauf hindeuten, daß die Degeneration auf dem Wege über die Gefäße zustande gekommen ist. Das Auftreten der schon beschriebenen mukoiden Substanzen ist an diese Gefäßveränderungen gebunden mit der ödematösen Durchtränkung des Nerven, wobei es zu der Schleimphanerose (*Letterer*) aus dem Nervenbindegewebe kommt. Als Quelle für diese metachromasierenden Substanzen kommen weiter noch in Frage die metachromasierenden Markscheidensubstanzen (*Feyrter*: Glykolipoide) und die zahlreichen Mastzellen.

Die *Wirbelbildung in den Hintersträngen*, die bisher bei der *Friedreich*-schen Krankheit als gliöse Wucherungen beschrieben wurden, die das Parenchym erdrücken sollten, setzten sich hier aus markhaltigen, marklosen Nervenfasern und aus Gliafasern zusammen. Über das Zustandekommen dieser Wirbelbildungen läßt sich nichts Sicheres sagen; einen Hinweis gibt die Beobachtung, daß sie immer in der Umgebung veränderter Gefäße vorkommen. Man könnte daran denken, daß diese Wirbelbildungen durch Quellung und Auftreibung der Fasern, wie man sie ja bei Degenerationsprozessen häufig beobachtet, zustande kommen. Andererseits, was mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, kann man darin eine neuromartige Wucherung zugrunde gegangener Nervenfasern sehen. Hierfür spricht, daß sie vorwiegend an der Grenze zwischen normalen Fasern und den entmarkten Bezirken vorkommen. Dies gilt vor allem für die Wirbelbildungen, die markhaltige Fasern enthalten. Jedenfalls läßt sich die Auffassung besonders französischer Autoren, daß hier eine primäre Wucherung von Gliafasern vorliegt, die das Parenchym erdrücken, nicht bestätigen. Die Gliakerne und Gliafasern begleiten nur die wirbelförmig angeordneten Nervenfasern oder sie decken als Narbe den Verlust der zugrunde gegangenen Nervenfaser.

Vergleichen könnte man diese Wirbelbildungen mit den von *Staemmler* beschriebenen „Gefäßnervbündel“, um die Rückenmarksgefäße vorkommenden neuromartigen Bildungen. Die Beziehung zu den Gefäßen läßt daran denken, daß diese Bildungen auf ähnliche Weise wie die Wirbelbildungen der Markscheiden zustande kommen. Dieser Vergleich ist nur insofern nicht ganz zutreffend, als gewöhnlich um diese Gefäße keine

Markscheiden vorkommen und sie daher als hyperregeneratorische Wucherungen vorher markloser oder markarmer Nervenfasern zu deuten wären. Bisher beobachteten wir diese Neurome nur bei Fällen mit gleichzeitigen krankhaften Veränderungen am Rückenmark oder Fällen, die zum Komplex der Neurofibromatose gehören. *Beck* beschrieb sie ebenfalls bei Neurofibromatose. Es wäre interessant, bei weiteren Untersuchungen auf die Kombination dieser Bildungen mit Erscheinungen von Neurofibromatose zu achten.

Die Veränderungen an den Oliven und im Kleinhirn, besonders bei dem zweiten Fall, können in gleicher Weise auch bei der *Friedreichschen* Krankheit oder bei der systematischen Atrophie des Brückenfußes (*Wette*) vorkommen. Die Heterotopien an der Gehirnoberfläche („Hirnarzen“), ebenfalls bei dem zweiten Fall, sind als Einzelbefund nicht von wesentlicher Bedeutung¹, aber in Zusammenhang mit dem Vorkommen doppelkerniger Ganglienzellen sprechen sie mit für eine Entwicklungsstörung.

Einer besonderen Besprechung bedürfen die *Muskel-, Haut- und Knochenbefunde*. Während in den am wenigsten befallenen proximalen Abschnitten der Muskulatur eine vorwiegend felderförmige Atrophie nachzuweisen ist, bestehen daneben aber auch schon Bilder, die denen der Muskeldystrophie stark ähneln. In den distalen Abschnitten, besonders an den Unterschenkeln, ist diese Ähnlichkeit im mikroskopischen Bild noch deutlicher. In der Verteilung der befallenen Muskulatur bei beiden Krankheiten bestehen aber makroskopisch sehr deutliche Unterschiede. Bei der neuralen Muskelatrophie kommt es auch nicht zu einer Pseudohypertrophie der Muskulatur. Die Wucherung des Fettgewebes tritt nur an den atrophierenden, von der Degeneration der Nerven abhängigen Abschnitten der Muskulatur ein und überschreitet niemals den Umfang des vorher vorhandenen Gewebes, sondern läßt deutlich auch makroskopisch eine Atrophie der befallenen Abschnitte erkennen.

Die Befunde am Knochen entsprechen den Veränderungen, die *M. B. Schmidt* als neurotische Atrophie beschreibt. Es besteht ein weitgehender Umbau des Knochens mit Verbreiterung des Markraumes, Verdünnung der Corticalis bis zu völligem Schwund und Cystenbildung. Die Veränderungen an den Mittelfußknochen entsprechen den Bildern der *Sudeckschen* akuten Knochenatrophie, gehen aber (infolge des chronisch progressiven Prozesses) über die dabei zu findenden Veränderungen hinaus. *Rieder*, der ausführliche Untersuchungen über die akute Knochenatrophie gemacht hat, schreibt über das anatomische Bild: „Es ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß die akute fleckige Knochenatrophie bedingt ist durch eine früher oder später einsetzende celluläre Reaktion, die zu einem Umbau (An- und Abbau) führt, mit starker Apposition von osteoider Substanz. Trotz des Vorhandenseins von

¹ Siehe *H. Jakob*: Zbl. Path. 78, 121 (1941).

reichlich Osteoblasten mit kubischen Zellformen bleibt die Verkalkung aus. Diese kommt erst zustande, wenn die die Extremitätendystrophie unterhaltenden Ursachen ausgeschaltet sind. Bestehen diese Ursachen oder besser gesagt Reize, lange fort, so greift die Dystrophie auch auf die Gelenke über. Die Gelenkkapsel und Bänder schrumpfen. Im Gelenk zeigt sich, wie ich nachweisen konnte, zunächst ein feiner Pannus, der sich allmählich verbreitert und schließlich größere Gelenkflächen auskleidet. Am Gelenkknorpel kommt es zu umschriebenen Ernährungsstörungen des Knorpelbelages. Das Endstadium bildet dann oft eine bindegewebige Ankylose.“

Der Umbau des Knochens ist in unserem Falle schon sehr weit vorgeschritten, da ja die Umbau verursachende Schädigung nicht aufhörte, sondern weiter fortschritt. Es finden sich nur geringe An- und Abbauvorgänge, aber im Prinzip gilt auch hier das bei der akuten Knochenatrophie Gesagte. Eine Ankylose der Gliedmaßengelenke, besonders der Beine, war in unserem zweiten Falle ebenfalls eingetreten. Das häufigste Bild der Knochenveränderungen bei dieser Art von Erkrankung stellt die Klumpfußbildung dar, bei der *Friedreichschen* Krankheit der sogenannte *Friedreich-Fuß*. *Wir sehen in dieser Bildung einen unmittelbaren Einfluß des peripheren Nervensystems*. Charakteristisch ist bei den beiden Brüdern die Angabe in der Krankengeschichte, daß sie eines Tages mit verkrampften Händen und Füßen aufgefunden wurden. Unserer Ansicht nach stellte dies einen Reizzustand im peripheren Nervensystem dar und ein Zeichen der beginnenden Nervendegeneration, durch die nachher dieser Zustand fixiert blieb. Gleichzeitig kam es bei unserem zweiten Fall zu den Anschwellungen der Hände und Füße mit der schließlichen elephantiastischen Verdickung beider Unterschenkel. *Rieder* führt als Ursachen für die akute Knochenatrophie Thrombose, Lymph- und Blutstauungen und Nervenveränderungen an und glaubt, daß bei der neurotischen Form der Atrophie die Zirkulationsstörung durch direkten Nerveneinfluß zustande kommt. Unsere anatomischen Bilder deutlicher Gefäßveränderungen sind eine Stütze seiner Auffassung über die Genese der Dystrophie.

Für die Muskulatur ist die Anwendung ähnlicher Gesichtspunkte vielleicht imstande, das dystrophieähnliche Bild zu erklären. Beim reinen Ausfall der motorischen Innervation kommt es, wie *Slauck* nachgewiesen hat, immer zu einer felderförmigen Atrophie. Die neurale Muskelatrophie führt aber bei der Degeneration der peripheren Nerven, der hinteren Wurzeln und der Hinterstränge aber nicht allein zum Ausfall der motorischen, sondern sogar vorwiegend der sensiblen und mit großer Wahrscheinlichkeit auch der vegetativen Innervation. Klinisch kommt dies zum Ausdruck durch die Sensibilitätsstörung und vegetativen Störungen im Bereich der atrophischen Extremitäten (Cyanose, Ödeme, trophische Störungen). Das Zustandekommen des Muskelbildes ist also

bei dieser Krankheit auf die Schädigung der gesamten Innervation zurückzuführen. Im anatomischen Bild wird sich dies zunächst nur durch den Ausfall der motorischen Innervation zeigen. Hierfür sprechen die Bilder der felderförmigen Atrophie in den proximalen Abschnitten. Aber nach gewisser Zeit muß auch die Schädigung der vegetativen Nervenfasern in Erscheinung treten. Hierin würde nach der Ansicht von *Ken Kuré* die Ursache für das muskeldystrophieähnliche Bild liegen.

Ken Kuré führt die progressive Muskeldystrophie auf eine Schädigung der vegetativen Innervation zurück, was er mit seinen Schülern in zahlreichen Arbeiten zu beweisen gesucht hat. Sollte sich diese Auffassung bestätigen, so würde sich das Zustandekommen des dystrophieähnlichen Bildes bei unseren Fällen ebenfalls leicht durch die Schädigung der vegetativen Innervation erklären lassen. Andererseits kann aber auch dieses Muskelbild dadurch vorgetäuscht sein, daß die Läsion der motorischen Fasern so weit peripher sitzt, daß es zu dem Nebeneinander von normalen atrophischen und hypertrophischen Fasern kommt. Eine Entscheidung hierüber ist an Hand unserer Präparate nicht zu treffen.

Die Wucherung des *Fettgewebes*, die bisher als eine Wucherung *ex vacuo* gedeutet wurde, erscheint bei der Annahme von Störungen der vegetativen Innervation auch in einem anderen Lichte. *Hausberger* hat sich mit der Frage der Innervation des Fettgewebes beschäftigt und kommt zu der Auffassung, daß ein direkter Nerveneinfluß auf das Fettgewebe nachzuweisen ist. *Ken Kuré* konnte experimentell eine Lipomatose durch Läsion der vegetativen Nerven hervorrufen. Er betont dabei, daß für das Zustandekommen der Lipomatose das Alter der Versuchstiere eine Rolle spielt, da bei älteren Tieren keine erhebliche Lipomatose zu erzeugen war. Die Befunde an der *Haut* bieten auch ein dystrophisches Bild. Hier ist die Störung der Zirkulation in den klinisch beobachteten immer wieder verschwindenden Schwellungen der Extremitätenenden am deutlichsten zu erkennen. Die anatomischen Veränderungen des Unterhautbindegewebes stehen dem von *Rössle* und *Eppinger* als seröse Entzündung bezeichneten Bild sehr nahe, sie bestehen in einem Umbau der Haut mit An- und Abbauerscheinungen. Kennzeichen des Abbaues sind die erheblichen Anhäufungen perivascularär angeordneter Fettkörnchenzellen und die Verfettung fixer Bindegewebszellen, während die Neubildung von Fasern in der Subcutis bei Silberimprägnationen deutlich zu erkennen ist. Auch für diese Veränderungen dürfte am ehesten der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf dem Wege über die Gefäße verantwortlich zu machen sein.

B. Hypertrophische Neuritis.

Fall 4 (1937, 51). Bei unserem nächsten Fall handelt es sich um eine selten vorkommende Erkrankung, die sogenannte interstitielle hypertrophische Neuritis, die zuerst 1889 von *Déjerine* und *Sottas* an zwei Fällen beschrieben wurden. Vor ihnen beschrieb schon *Gombault* und *Mallet* einen derartigen Fall eigenartiger *Tabes*, ohne

jedoch seine Sonderstellung zu erkennen. In der französischen Literatur wurden später noch mehrere Fälle dieser Art veröffentlicht. In Deutschland beschrieb *Hoffmann* 1912 fünf eigene Fälle, von denen einer später 1924 von *Slauck* auch anatomisch bestätigt wurde. Die erste deutsche Beschreibung dieser Krankheit wird von *Schaller* und *Newmann Virchow* zugeschrieben, der 1855 einen Fall von Muskelatrophie beschrieb, dessen Nerven nicht atrophisch, sondern „ziemlich dick“ waren mit Wucherung eines kernreichen Gewebes zwischen den Nervenfasern. Wenn es sich hierbei auch vielleicht nicht um eine typische hypertrophische Neuritis gehandelt hat, so doch zweifellos um eine deutliche neurale Muskelatrophie ähnlich unseren beiden letzten Fällen. Später beschrieb *Friedreich* noch einen ähnlichen Fall. Bei einer Zusammenstellung der Weltliteratur kamen bis 1935 etwa 49 Fälle zusammen, die klinisch einwandfrei sind. Hiervon wurden 24 bestätigt, 10 durch Biopsie und 14 durch Autopsie. Bis heute ist diese Zahl nur gering angewachsen, es mehrten sich vorwiegend die klinischen Befunde ohne ausreichende anatomische Bestätigung und ohne neue Gesichtspunkte in der Pathogenese zu bringen. Zu ihrem seltenen Vorkommen muß gesagt werden, was auch schon *Slauck* betonte, daß sie sicher sehr viel öfter vorkommt, als es nach der Literatur den Anschein hat, aber, besonders bei geringer Ausbildung der Symptome, leicht übersehen wird. Demgegenüber steht aber die Beobachtung von *Schaller* in USA., der im Jahre 1912 gleichzeitig mit *Hoffmann* den ersten Fall in USA. veröffentlichte und der erst nach 21 Jahren unter 200 000 Kranken einen weiteren Fall beobachtete. Klinisch hat man 3 Formen unterschieden:

1. Klassische Form *Déjerine-Sottas*. Familiär, tabesähnlich, Beginn in der Kindheit.

2. Form *Pierre Marie-Boveri*. Familiär, multiple skleroseähnlich, Ataxie, Exophthalmus, Intensionszittern, skandierende Sprache, vereinzelt Nystagmus.

3. Spätform *Roussy-Cornil*. Nicht familiär, rosenkranzartige Verdickungen der Nerven.

Auf die von *Dawidenkow* aufgestellten 12 verschiedenen Formen von neuraler Muskelatrophie und hypertrophischer Neuritis im einzelnen einzugehen, würde zu weit führen, ich kann hier auf den Handbuchbeitrag von *Pette* im Handbuch der Neurologie von *Bumke* und *Foerster*, Bd. 16, S. 518 verweisen. Es bestehen zwischen diesen einzelnen Formen sicher viele Übergänge und es läßt sich eine scharfe Trennung wohl kaum durchführen.

Aus der Krankengeschichte unseres Falles eines 71jährigen Mannes entnehmen wir, daß der Kranke immer schlechter gehen können als andere Kinder, aber es sei ohne Hilfe möglich gewesen. Seit seinem 48. Lebensjahr kann er nur mit dem Stock gehen. Die Atrophie an den Händen hat zur Schulzeit nicht bestanden und ist erst später aufgetreten.

Aus dem Befund. Beiderseits bestand hochgradiger Klumpfuß, beiderseits Krallenhand und Atrophien der distalen Gliedmaßenmuskeln. In der Haut am Hinterkopf bestand eine Geschwulst.

Bei der Sektion fand sich ein Meningeom über dem rechten Parietalhirn und eine deutliche Verdickung der vorderen Rückenmarkswurzeln, besonders extradural. Zur mikroskopischen Untersuchung standen nur Gehirn und Rückenmark zur Verfügung.

Mikroskopische Untersuchung. Rückenmark: In verschiedenen Höhen des Rückenmarks ist eine deutliche Verdickung der vorderen Wurzeln zu sehen, die durch Wucherung von kollagenen Fasern um die Nervenfasern bedingt ist (Abb. 18). Man sieht deutlich Zwiebelschalenbildungen, die um einzelne, manchmal auch um mehrere Markscheiden angeordnet sind. Gleichzeitig sieht man eine erhebliche Kernvermehrung, vorwiegend aus *Schwannschen* Zellen, die zu *Büngnerschen* Bändern angeordnet sind. Auf Längsschnitten ist eine ödematöse Auftreibung der Wurzelnerven

deutlich zu sehen mit Auseinanderdrängung der Nervenfasern. Die Markfasern sind zum Teil zugrunde gegangen, vielfach aber noch unverändert (Abb. 19).

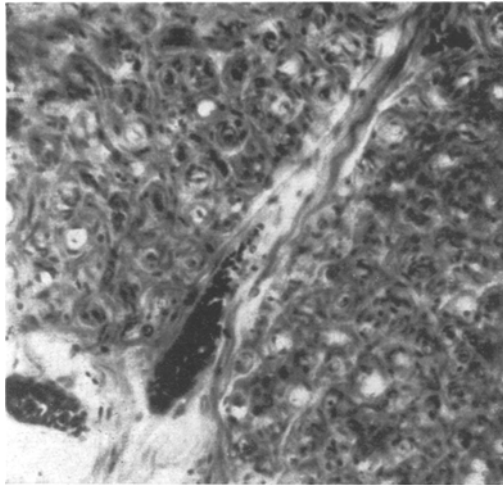


Abb. 18. Fall 4. Querschnitt durch eine vordere Wurzel in Brustmarkshöhe. Zwiebelschalenbildung. *Heidenhain-v. Gieson*.

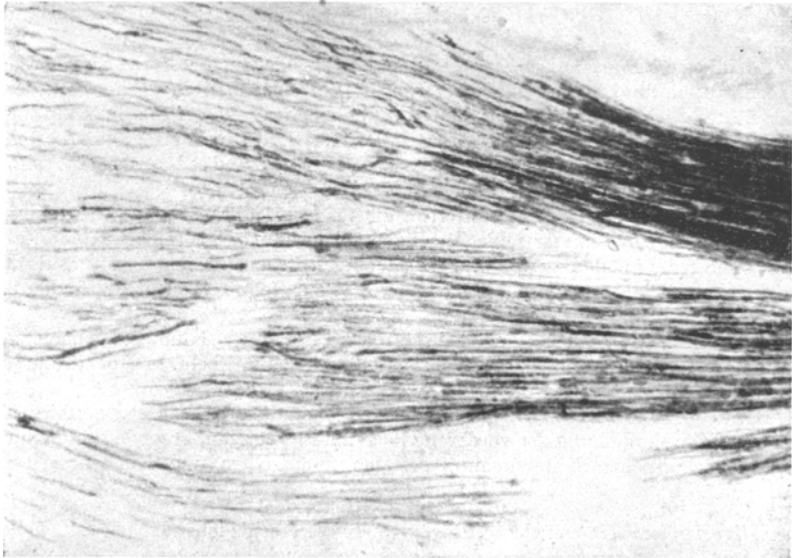


Abb. 19. Fall 4. Längsschnitt durch den Wurzelnerven. Aufsplitterung der Markscheiden in dem hypertrophischen Bezirk. *Feyrter-Färbung*.

Geschwulst in der Haut des Kopfes. Die Geschwulst besteht vorwiegend aus kollagenen Fasern, die ein lockeres Gewebe bilden, das in seinem Bau typischen

Neurofibromen entspricht. Die Gefäße innerhalb der Geschwulst und der Nerven sind stark verändert. Sie zeigen vollständigen Umbau ihrer Wand mit Umwandlung in dicke kollagene Fasern. Es handelt sich bei diesem Bild der Geschwulst um eine Lappenelephanthiasis, wie sie häufig bei der Neurofibromatose vorkommt.

Epikrise. Wir haben bei diesem Fall, soweit das aus der Krankengeschichte hervorgeht, einen Fall von hypertrophischer Neuritis vor uns mit Beginn in der Kindheit, Kyphoskoliose und hochgradigem Klumpfuß beiderseits. Die Untersuchung der Wurzelnerven ergibt einen für hypertrophische Neuritis charakteristischen Befund, das Krankheitsbild entspricht der Form *Déjerine-Sottas*. Die Lappenelephanthiasis und das Meningeom deuten auf die Beziehung des Krankheitsbildes zur Neurofibromatose.

Fall 5 (1939, 9). S.-Nr. 417/37 (Path. Inst. Buch). Bei unserem nächsten Fall handelt es sich um einen Spätfall vom Typ *Roussy* und *Cornil*. Er betrifft einen beim Tode 52jährigen Mann, bei dem klinisch die Diagnose hypertrophische Neuritis gestellt wurde. Aus der Krankengeschichte der Charité¹ geht hervor, daß er 3 Jahre vor seinem Tode Kribbeln und Kältegefühl in Händen und Füßen bekam und daß die Kraft nachließ. Die Muskeln magerten ab, zuerst an den Händen und Waden, dann auch am Rumpf. Die Sprache hatte sich ebenfalls verschlechtert, er konnte nicht mehr so schnell sprechen. Im Gehen war ebenfalls eine Verschlechterung eingetreten. Er hatte Schwierigkeiten beim Wasserlassen, etwa 2 Jahre vor dem Tode war die Potenz erloschen. Früher war er immer gesund, war guter Turner. Er hat reichlich Alkohol getrunken und war starker Raucher. In der Familie ist von Nervenkrankheiten nichts bekannt, der Vater war lungenleidend, die Mutter ist an Ca. gestorben. Bei der Aufnahme ins Krankenhaus wurden am ganzen Körper unter der Haut strangförmige Verdickungen gefunden, die zum Teil perlschnurartig angeordnet waren. Am Ellbogen und in der Kniekehle fanden sich fast daumendicke Stränge, die sehr druckschmerzhaft waren. In einzelnen Muskelabschnitten trat Muskelwogen auf. Die Pupillenreaktion war erhalten. Die Sprache war undeutlich ohne artikulatorische Sprachstörungen. Der Muskeltonus war beiderseits deutlich herabgesetzt. Es bestand hochgradige Atrophie sämtlicher Muskeln, besonders stark der kleinen Handmuskeln. Schulter- und Armmuskulatur war noch relativ kräftig. Die Bewegungsempfindung in den kleinen Gelenken war deutlich gestört. Die elektrische Untersuchung ergab faradisch deutliche Herabsetzung, galvanisch in allen Muskeln träge Zuckungen. Wa.R. in Blut und Liquor war negativ, Gesamteiweiß des Liquors 22% und 9/3 Zellen. Starke Gelbfärbung. Es bestand ein Exophthalmus. Die hypertrophischen Nervenstämmе waren stark überempfindlich. Auf der Brust Pigmentmale und erhabene Naevi. Leichtes Skoliose der Halswirbelsäule, leichter Hohl-Knickfuß. Der Patient gibt an, daß er in den letzten Jahren größere Handschuhe und Schuhe kaufen mußte, obwohl die Muskeln geschwunden waren. Im Verlauf der Krankheit bekam der Kranke erhebliche Schmerzen und der Allgemeinzustand verschlechterte sich. In einem Anfall von Atemnot erfolgte der Tod.

Bei der Körpersektion fand sich als Todesursache eine Bronchopneumonie. Außer einer chronischen Stauung der Bauchorgane, chronischer Cystitis und auf fallender starker Ausbildung der Marksubstanz beider Nebennieren, war an den inneren Organen makroskopisch kein krankhafter Befund zu erheben.

Das Gehirn sowie die intraduralen Hirnnerven waren makroskopisch unverändert. Dagegen zeigten die spinalen Wurzeln vom obersten Halsmark bis zur

¹ *Scheller* zitiert im Handbuch der inneren Medizin einen Fall von hypertrophischer Neuritis, der mit dem unseren identisch sein dürfte.

Cauda equina eine kurz vor dem Durchtritt durch die Dura beginnende höchstgradige Verdickung der ganzen Wurzeln sowohl der vorderen als auch der hinteren, die sich auf den Plexus und die peripheren Nerven fortsetzte (Abb. 20). Der Vagus

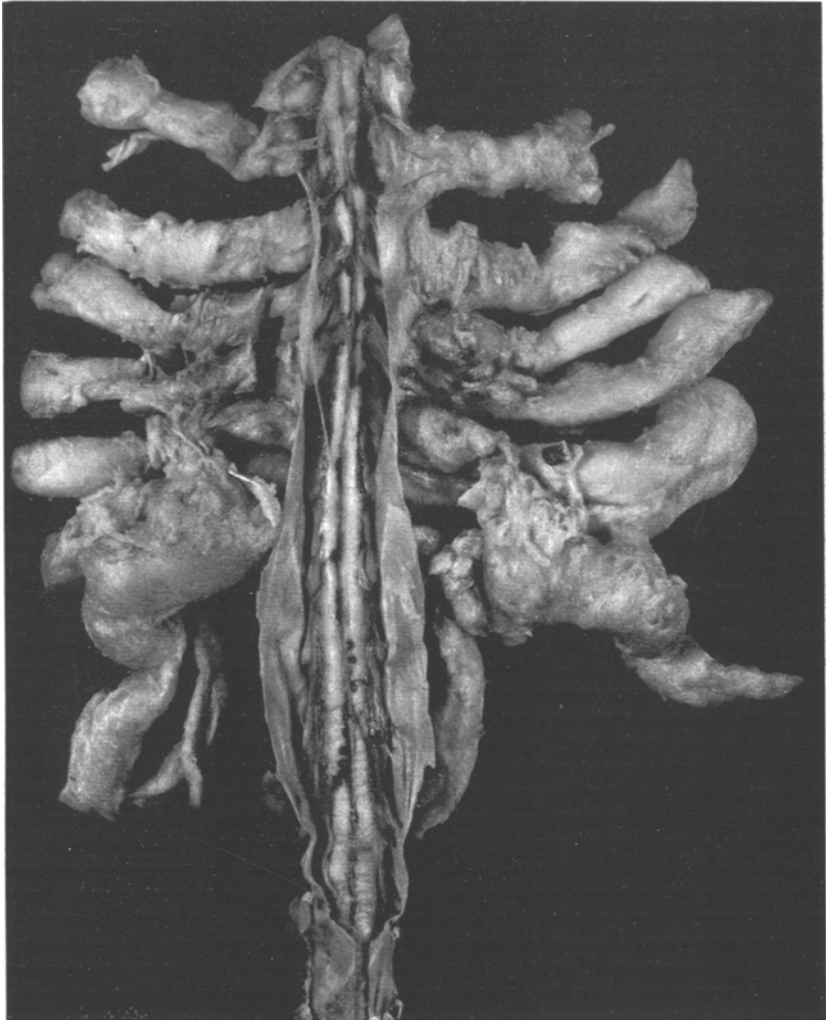


Abb. 20. Fall 5. Hypertrophische Neuritis. Halsmark mit Wurzelnerven und Hals-sympathicus.

in seinem extraduralen Anteil und der gesamte Grenzstrang des Sympathicus mit den Ganglien waren in gleicher Weise verdickt. Das Ganglion coeliacum imponierte als derber knotiger Tumor. Auf dem Schnitt zeigten die Nerven ein glasiges gallertiges Aussehen. Das Rückenmark erschien stellenweise durch die starke Wucherung der Wurzelnerven eingedellt.

Mikroskopischer Befund. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Fällen zeigt hier eine Markscheidenfärbung des Rückenmarkes keine groben Ausfälle im Bereich der Hinterstränge. Es findet sich eine starke Lichtung der Randzone und im Bereich der Hinterstränge, besonders im mittleren Abschnitt eine diffuse leichte Entmarkung. Um hyalinfibrös veränderte Gefäße geringe Wirbelbildung.

Die Nervenzellen der Vorderhörner sind zum größten Teil noch vorhanden. Sie zeigen zum Teil das Bild der primären Reizung, teils finden sich sklerotische Zellen und stellenweise Neuronophagien. Die Nervenzellen besitzen einen sehr erheblichen Lipoidgehalt. Diese Veränderungen finden sich in allen untersuchten Abschnitten des Rückenmarks. Im *Holzer*-Präparat ist eine leichte Gliose der Vorderhörner, besonders in ihrem lateralen Anteil deutlich. In *Medulla oblongata* *Brücke* und *Mittelhirn* sind keinerlei Faserausfälle oder Zellveränderungen zu sehen. Im *Kleinhirn* sind die Nervenzellen in Rinde und Nucleus dentatus in normaler Anzahl vorhanden. Im medialen Anteil der Flocke findet sich symmetrisch beiderseits eine Heterotaxie. Wie schon makroskopisch, ist auch mikroskopisch im *Großhirn* keine krankhafte Veränderung zu finden. Die vegetativen Zentren des Zwischenhirns sind ebenfalls unverändert.

Wurzelnerven. Die intraduralen makroskopisch nicht so verdickten Wurzeln zeigen aber mikroskopisch den für hypertrophische Neuritis charakteristischen Bau. Vordere und hintere Wurzeln sind in gleicher Weise betroffen. Man sieht deutliche Zwiebschalenbildungen auf dem Querschnitt, die aus konzentrisch angeordneten kollagenen Fasern bestehen, zwischen denen im Querschnitt meist mehrere Kerne mit verschiedenem Chromatingehalt, die hauptsächlich aus dem Endoneurium stammen, liegen. In dem Zentrum findet sich manchmal eine mehr oder weniger geschädigte Markscheide, manchmal ein Achsenzylinder oder nur eine plasmatische Masse mit Querschnitten *Schwannscher* Kerne. Die verschiedensten Bindegewebsfärbungen ergeben, daß es sich hier um kollagene Fasern handelt, sowie um Wucherungen retikulärer Fasern innerhalb deren Markfasern oder *Schwannsche* Kerne liegen. Zwischen diesen, immer wieder für die hypertrophische Neuritis beschriebenen Zwiebschalenbildungen liegen völlig frei in den Nervenfaserbündeln verlaufend zahlreiche normale Markfasern. Diese zeigen erst Veränderungen in den hochgradig ödematösen extraduralen Abschnitten. Die Veränderungen in den ödematösen Abschnitten wurden schon an anderer Stelle beschrieben¹. Obwohl bei Markscheidenfärbungen in diesen Abschnitten immer noch Markscheiden nachweisbar sind, die aber meistens eine verminderte Färbbarkeit und Strukturveränderung aufweisen, ist der Gegensatz zwischen der Markarmut und dem Reichtum markloser Fasern erhöhter Imprägnation überraschend. Innerhalb der Zwiebschalenbildungen, die auf dem Längsschnitt sich als lange kollagene Bänder darstellen, finden sich reichlich dünne Neurofibrillen, die sich oft überflechten und den Eindruck „überneurotisierte“ *Büngnerscher* Bänder machen. Es ist das ein ganz ähnliches Bild, wie man es nach Verletzungen der peripheren Nerven in der bindegewebigen Narbe und im Neurom findet.

Die makroskopisch hypertrophischen Stellen zeigen also in ihrem mikroskopischen Verlauf nicht eine echte Hypertrophie, sondern ausgesprochene De- und Regenerationserscheinungen der Nervenfasern und eine ausschließlich interstitielle Wucherung des Nervenbindegewebes mit Bildung großer weitmaschiger Räume, die durch ein Ödem hervorgerufen sind.

Spinalganglien. Im ganzen Bereich der Spinalganglien finden sich die gleichen Veränderungen wie in den Wurzelnerven, nur in noch wesentlich stärkerem Ausmaß. Die konzentrischen Lamellen sind noch stärker entwickelt und die Kernwucherung tritt demgegenüber zurück. Zwischen diesen Bündeln kollagener Fasern ist ebenfalls ein Maschenwerk ausgespannt, in dem sich mit Silberimprägnation nach

¹ Virchows Arch. 308 1 (1941).

Oliveira Silberfibrillen nachweisen lassen. Die Nervenzellen der Spinalganglien sind weitgehend verschwunden. In der Randzone finden sich noch einige Elemente, die zum Teil aufgebläht, zum Teil sklerotisch sind. Bei Silberimprägnation lassen sich keine Fortsätze mehr erkennen. Im Markscheidenpräparat lassen sich noch einzelne Markscheiden nachweisen, aber auch hier ist der Gegensatz zwischen der Markarmut und dem Reichtum an marklosen Fasern deutlich.

Periphere Nerven. Plexus brachialis und Plexus lumbalis: Das mikroskopische Bild gleicht völlig dem der extraduralen Wurzelnerven. Es findet sich das gleiche Maschenwerk des ödematösen Nerven mit der Bindegewebswucherung und dem Charakter des Gallertgewebes. Mukoide Substanzen sind deutlich vorhanden, sie nehmen nach dem peripheren Teil der Nerven zu ab, wo dann nur ein mehr

oder weniger eiweißreiches Ödem nachzuweisen ist. An verschiedenen Stellen sieht man auch einzelne isolierte Markfasern durch die Flüssigkeit ziehen, die noch nicht von dicken kollagenen Fasern umgeben sind und die „Ödemveränderungen“ zeigen (hochgradige Aufblähung und Zerbröckelung). In Markscheiden- und Silberpräparaten findet man deutliche De- und Regenerationserscheinungen der Nervenfasern und wieder sehr viel mehr marklose Fasern als man nach dem Markscheidenpräparat erwarten würde.

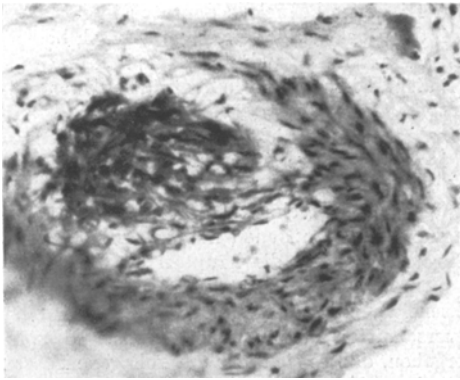


Abb. 21. Fall 5. Vene aus dem Plexus brachialis.
Umschriebene Nekrose der Wand.
Hämatoxylin-Eosin.

Die Gefäßveränderungen im Nerven und in seiner unmittelbaren Umgebung erfordern eine

besondere Besprechung. Die innerhalb der Nerven zu findenden Arterienveränderungen sind schon in der Arbeit über die mukoide Degeneration im einzelnen dargestellt worden. Die Wand der kleineren Arterien und Arteriolen ist weitgehend umgebaut, so daß eine erhöhte Durchlässigkeit für Plasma und Zellen besteht. In ihrer Umgebung waren dementsprechend Plasmasubstanzen und Zellinfiltrate nachzuweisen. Stellenweise ist die Intima der Arterien erheblich gewuchert bis zum vollständigen Verschluß. Diese Befunde waren mit Regelmäßigkeit an den verschiedensten Stellen zu erheben. Die *Venen* zeigen ein ganz ähnliches Verhalten, das nur kurz erwähnt wurde, das aber noch einer eingehenderen Beschreibung bedarf (Abb. 21, 22 u. 23). In diesem Falle fanden sich in der Umgebung des Plexus brachialis und in den Oberarmmuskeln, die vorwiegend untersucht wurden, deutliche Venenveränderungen. Es handelt sich auch hier um einen Wandumbau, der sich aber nicht, wie bei den Arterien, auf den ganzen Querschnitt des Lumens erstreckt, sondern nur Teile der Wand betrifft. So findet sich an einer Vene ein herdförmiger Gewebsuntergang aller Wandschichten an ganz umschriebener Stelle mit ödematöser Randzone. Dieses Bild stellt den stärksten Grad der akuten Schädigung der Gefäßwand dar. An anderen Venen sind nur Wucherungen der Intima, und zwar auch vorwiegend knötchenförmig zu sehen. Gelegentlich, besonders an kleineren Venen, sieht man auch konzentrische Intimawucherungen, die das Gefäßlumen hochgradig verengen. Innerhalb der Nerven fanden sich vereinzelt thrombosierte Venen.

Muskelnerven. Die intramuskulär gelegenen Nerven besitzen auch immer noch vereinzelt markhaltige Nervenfasern. Das Ödem der Nervenfasern und der Gehalt

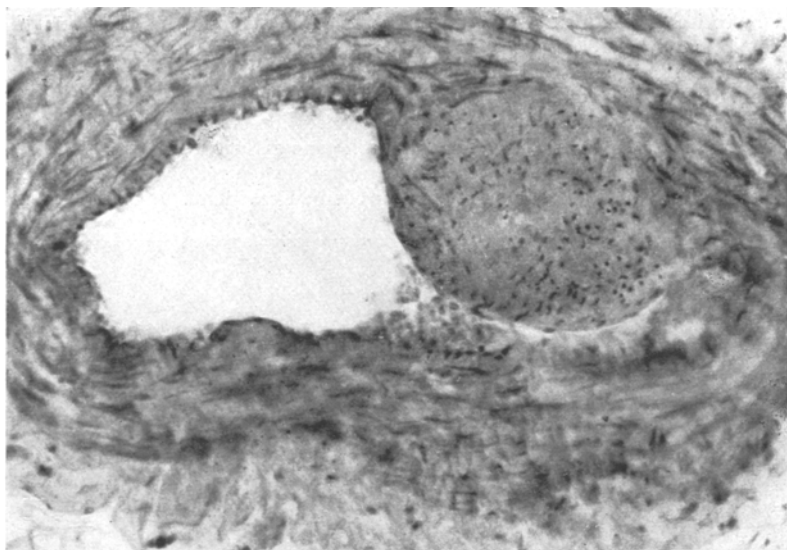


Abb. 22. Fall 5. Vene aus dem Plexus brachialis. Intimaknötchen. Hämatoxylin-Eosin.

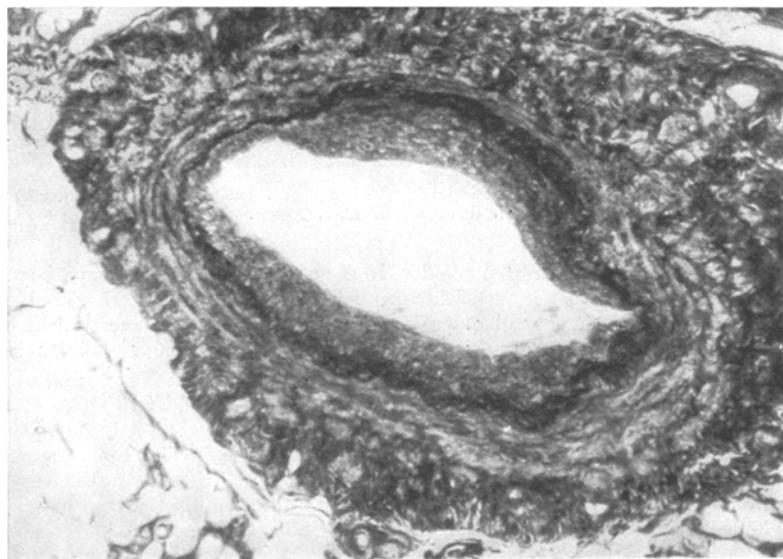


Abb. 23. Fall 5. Dasselbe. Konzentrische Intimaverdickung. E. v. Gieson.

an mukoider Substanz sind auch hier noch sehr deutlich (Abb. 24). Die Veränderungen sind im übrigen genau die gleichen wie an den bereits beschriebenen Stellen und erstrecken sich bis in die feinsten Verzweigungen, so daß man im gewöhnlichen Kresyl- oder *van Gieson*-Präparat die Nerven bis zu ihren sensiblen

und motorischen Endigungen verfolgen kann. Die Ödemflüssigkeit enthält hier große plasmareiche Kerne, die keine Verästelung zeigen, wie in den weiter proximal gelegenen Abschnitten. Man sieht Bildungen von Blaszellen in den verschiedensten Stadien. Die Faserbildung ist hier nicht so erheblich wie weiter proximal. Die Nervenfasern zeigen auch hier De- und Regenerationserscheinungen. Im Markscheidenpräparat sind gar keine oder nur noch ganz geringe Reste von Markfasern zu sehen. Dagegen sind im *Bielschowsky*-Präparat neben reichlich dünnen Fasern auch Neurofibrillen von fast normalem Aussehen zu erkennen. Diese Verhältnisse

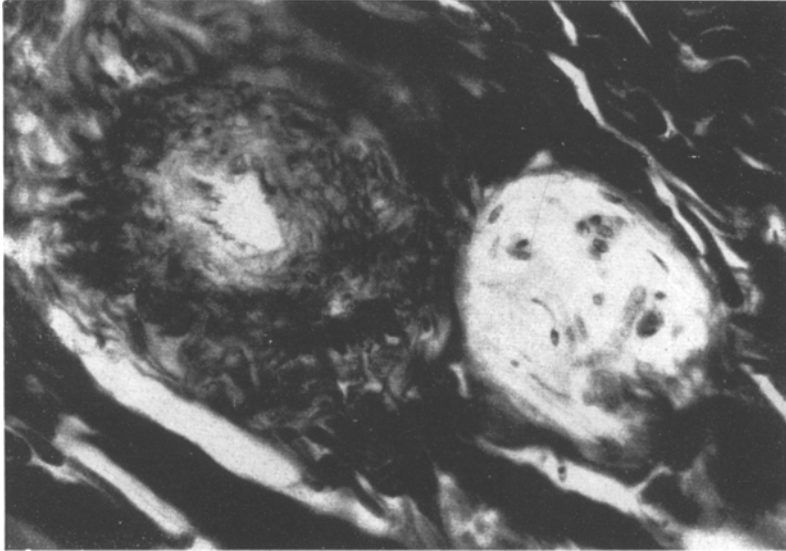


Abb. 24. Fall 5. Vene und Nery aus dem Plexus brachialis. Intimawucherungen der Vene. Ödem des Nerven. *E. v. Gieson*.

sind besonders gut an Präparaten von der Zunge zu sehen, wo auch die Imprägnation der motorischen Endplatten am leichtesten gelingt. An den motorischen und sensiblen Endigungen sieht man eine deutliche Kernvermehrung mit einer Wucherung des Nervengewebes. Markfasern sind in der ganzen Zone nicht mehr nachzuweisen.

Vegetative Nerven. Ganglion cervicale superius: Die meisten Nervenzellen sind sklerotisch verändert und enthalten reichlich Pigment. Es findet sich eine starke Vermehrung der Kapselzellen. Die Nervenzellen liegen eingebettet in das gleiche an kollagenen Fasern reiche weitmaschige Netzwerk wie in den Spinalganglien. Die Beteiligung von kollagenen Fasern erscheint hier aber noch stärker. Die Nervenfasern sind größtenteils zugrunde gegangen und die *Schwannschen* Kerne innerhalb der kollagenen Bänder gewuchert. In den Maschen liegt wieder mukoid Substanz.

Grenzstrang des Sympathicus. Cervicalanteil: Es finden sich noch reichlich Markfasern von verschiedenem Kaliber, daneben Zerfallserscheinungen der Markfasern, aber kein Abbau zu Fettkörnchenzellen. Die Markscheiden, die hier noch vorhanden sind, stellen sich am besten im Fettpräparat dar, während sie sich im *Heidenhain*- und *Spielmeyer*-Präparat viel schlechter anfärben.

Bauchanteil: Hier bestehen die gleichen Veränderungen, nur in etwas stärkerem Grade.

Ganglion coeliacum. Die Nervenzellen sind stark sklerotisch verändert, enthalten reichlich Pigment und lassen bei Silberimprägnation zum größten Teil keine Fortsätze mehr erkennen. Die vorhandenen Zellausläufer sind erheblich verbreitert und von ganz unregelmäßigen Formen (Abb. 25). Im übrigen gleicht das mikroskopische Bild völlig dem des Ganglion cervicale superius.

Vagus. Auch hier sind noch viele Markfasern erkennbar, zum großen Teil zeigen sie aber Degenerationserscheinungen ohne Abbau zu Fettkörnchenzellen, dagegen finden sich mukoide Körnchenzellen, mukoide Substanz ist im geringeren

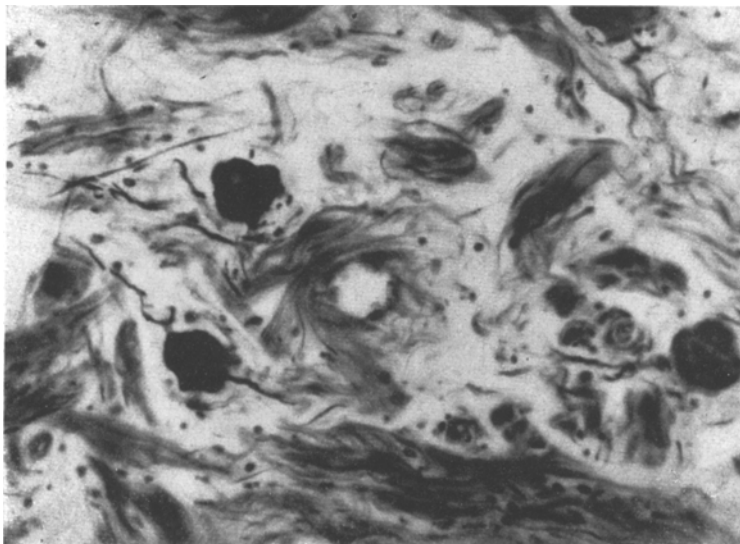


Abb. 25. Fall 5. Ganglion coeliacum. Ganglienzellen mit zugrunde gehenden und zum Teil schon fehlenden Fortsätzen. Bielschowsky.

Grade vorhanden. Sonst zeigt der Nerv einen mit den anderen übereinstimmenden Befund.

Muskulatur. Die Muskeln der proximalen Abschnitte der Extremitäten, die hier vorwiegend untersucht wurden, ließen erwarten, daß der Prozeß an diesen Stellen noch im Gange befindlich sei und daher über die Genese der Atrophie Aufschluß geben könnte (Abb. 26, 27 u. 28). In der Tat finden sich auch ganz frische atrophische Bezirke, zum Teil felderförmig, stellenweise aber auch regellos normale atrophische und hypertrophische Fasern nebeneinander angeordnet. Der Abbau der Muskelfasern hat ein ganz anderes Aussehen als bei den bisher beschriebenen Fällen. Das Tempo des Abbaues erscheint hier erheblich rascher, da sich an den betroffenen Muskelfasern eine Kernvermehrung allerstärksten Grades mit Leukozyten- und Lymphocyteninfiltraten findet und von einzelnen Muskelfasern nur noch spärliche Reste von Sarkoplasma vorhanden sind, die keinerlei Streifung mehr erkennen lassen. Die Sarkolemmkerne bilden riesenzellähnliche Formen. Man sieht neben den atrophischen Fasern auch einzelne hypertrophische mit Vermehrung der binnenständigen Kerne und einem Abbau der Fasern von dem Zentrum aus, sowie Längsspaltungen. In den atrophischen Bezirken findet sich auch Neubildung von Fettzellen, etwas geringeren Grades als bei den übrigen Fällen. Stellenweise macht das Muskelbild aber wieder deutlich den Eindruck wie bei einer

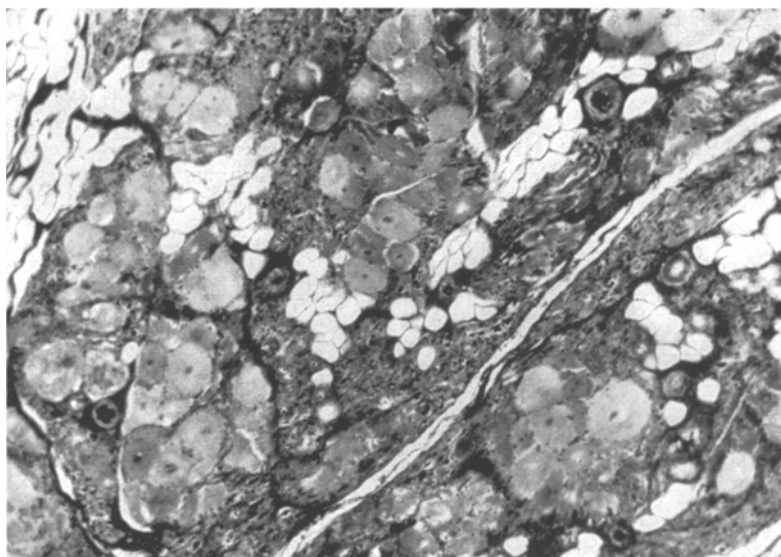


Abb. 26. Fall 5. Querschnitt durch den Biceps. Hypertrophische Fasern neben atrophischen Wucherungen von Fettgewebe. *Heidenhain-v. Gieson*.

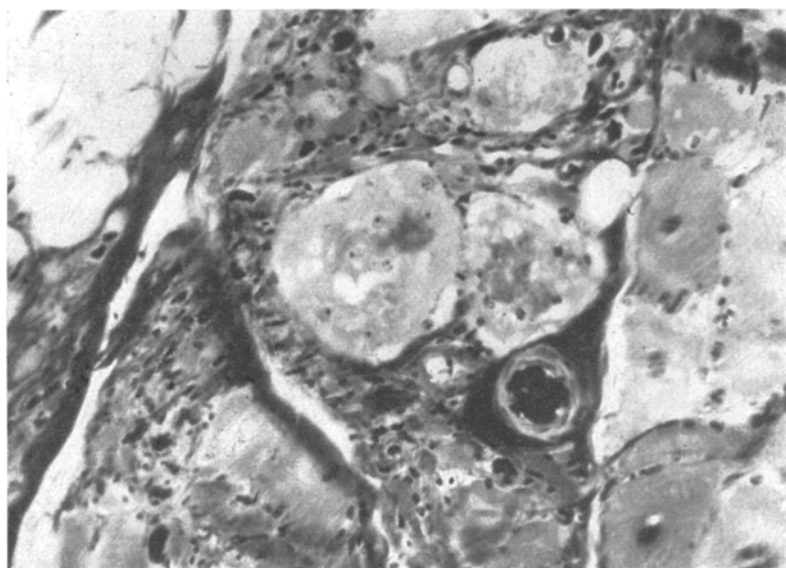


Abb. 27. Fall 5. Biceps. Hypertrophische Fasern mit Vermehrung der binnenständigen Kerne neben atrophischen. *Heidenhain-v. Gieson*.

Muskeldystrophie. Die Mehrzahl der Muskelspindeln ist hochgradig ödematös, ihre Muskelfasern sind atrophisch und ihre Nervenfasern in gleicher Weise verändert wie in den übrigen Nerven.

Innere Organe. Sämtliche Nerven der untersuchten inneren Organe zeigen in annähernd gleichem Grade dieselben Veränderungen, wie sie in den vegetativen Nerven beschrieben wurden. Besonders deutlich ist dies im Herzmuskel, im Magen-Darmkanal, in der Schilddrüse und der Nebenniere zu sehen. Bei letzterer sehen die Wucherungen der Nerven auf dem Querschnitt aus wie kleine Tumoren. Während im allgemeinen keine sicheren krankhaften Veränderungen an den Organen bestehen, die man auf eine Nervenschädigung zurückführen könnte, ist beim Hoden eine deutliche Atrophie der Kanälchen zu erkennen. Hier finden sich auch sehr stark veränderte Nervenfasern.

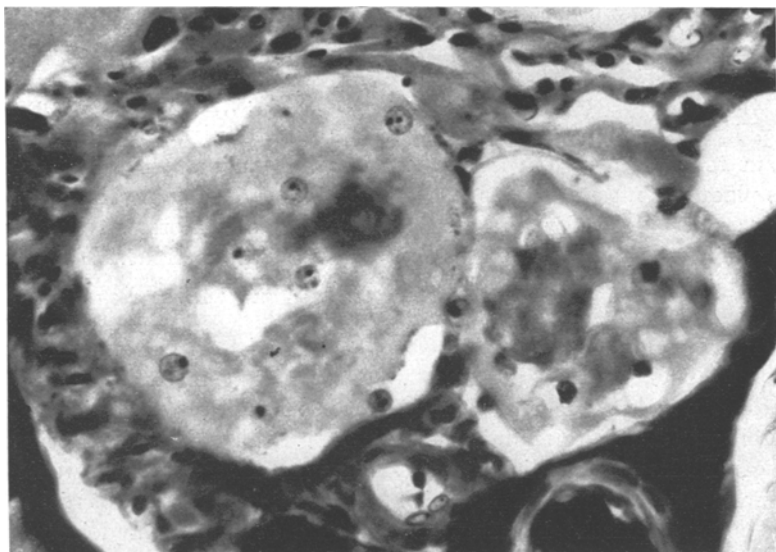


Abb. 28. Fall 5. Dasselbe stärkere Vergrößerung.

Epikrise. Bei diesem Fall handelt es sich auch nach dem anatomischen Befund um eine hypertrophische Neuritis vom Typ *Roussy* und *Cornil* mit einem relativ raschen Verlauf von etwa 3 Jahren. Die zahlreichen bei der Sektion herausgenommenen Nerven, Muskeln und Organstücke gestatteten einen bisher bei dieser Krankheit noch nicht vorliegende ausführliche histologische Untersuchung. Hierbei ergaben sich einige Tatsachen, die geeignet erscheinen, die Pathogenese dieser Erkrankung und verwandter Zustände in neuem Lichte erscheinen zu lassen. Sie sollen nach einer kurzen Übersicht über die bisherigen Vorstellungen erörtert werden.

Zusammenfassende Betrachtung über die hypertrophische Neuritis.

Kurz zusammengefaßt ergeben die bisherigen Feststellungen über das anatomische Bild der hypertrophischen Neuritis, die in den letzten Jahren vorwiegend von französischen, amerikanischen und englischen Autoren bearbeitet wurde, folgende Gesichtspunkte. Die eine Richtung, unter

ihnen *Déjerine* und *Sottas*, sieht in der Erkrankung der peripheren Nerven einen interstitiellen Prozeß entzündlicher Natur mit Wucherung des Nervenbindegewebes, das die Nervenfasern erdrücken soll. Deshalb ihre Bezeichnung der Krankheit als interstitielle und progressive hypertrophische Neuritis. Dieselbe Ansicht vertritt auch heute noch *André Thomas*, der 1933 das klinische Bild des Sohnes eines der von *Déjerine* und *Sottas* beschriebenen Fälle veröffentlichte, der mit den gleichen Erscheinungen und zur gleichen Zeit erkrankte wie sein Vater. Es fehlt leider eine anatomische Untersuchung. Die andere Gruppe, und zwar die Mehrzahl der Autoren, sieht den Beginn des Prozesses in einer Wucherung der *Schwannschen* Zellen. *Souques* und *Bertrand* sprechen von einer lamellären hypertrophischen Schwannitis (1921): „La schwannite hypertrophique lamellaire constituée par des vastes plaques multinuclées, ayant tendance à se disposer en lamelles imbriquées en bulbe d'oignon. Ces plaques renferment dans leur intérieur des gaines de myéline plus ou moins dégénérées, des noyaux de *Schwann*, de nombreux cylindraxes amyeliniques, des fibrilles collagènes rejetées à la périphérie et appartenant aux gaines primordiales de *Key* et *Retzius*.“

De Bruyn und *R. O. Stern* beschrieben 1929 einen Fall, bei dem sie einen anderen Typus der Hypertrophie der *Schwannschen* Zelle aufstellten, die „plasmatic swellings“. Diese Bildungen leiten sie aus den verdickten *Schwannschen* Scheiden ab. Die Abbildungen sowie die Beschreibung der Autoren mit dem völligen Fehlen der zwiebelschalartigen Bildungen und die Art der Lokalisation der „plasmatic swellings“ erwecken den Verdacht, daß es sich bei diesem Fall überhaupt nicht um eine hypertrophische Neuritis, sondern eine atypische Amyloidose mit amyloider Degeneration der Nerven handelt.

1934 beschrieben *Souques* und *Bertrand* einen neuen Fall von hypertrophischer Neuritis mit wieder einem anderen Typ der Erkrankung der *Schwannschen* Zellen, der fibrillären hypertrophischen Schwannitis. „La schwannite hypertrophique fibrillaire constituée par de volumineux placards à structure fibrillaire, pourvue de multiple noyaux et renfermant fréquemment un tube myélinique plus ou moins dégénéré dans la région centrale.“ Ihrer Auffassungen schließen sich an *van Bogaert*, *Schaller* und *Newman* u. a. *Souques* und *Bertrand* stellen selbst fest, daß es schwierig sei, genau zu sagen, ob es sich dabei um unabhängige Prozesse handle, die sich nach einer besonderen Ätiologie entwickeln. Es erhebe sich die Frage, ob die Formen der „plasmatic swellings“ und der fibrillären Schwannitis zu der lamellären Schwannitis führen können.

Cornil, *Chalnot*, *Raileanu* und *Thomas* (1930) sind der Ansicht, daß die Veränderungen der *Schwannschen* Zellen nicht der Ausdruck einer Schwannitis seien, sondern sie bezeichnen die Erkrankung als eine hypertrophische progressive Schwannose. Es wurde allerdings nur ein Nerv histologisch untersucht.

Ähnlich verhält es sich mit dem Fall von *Roussy* und *Cornil*, auch hier ist histologisch nur ein Stück Nerv untersucht. Die Autoren nehmen bei dem von ihnen veröffentlichten Fall eine Hypertrophie der *Schwann*-schen Zellen an.

Aus diesen beiden Fällen folgern *Thomas* und *Chausseblanche*, daß bei dem gleichen Prozeß die histologischen Bilder verschieden sein können, was durch Verschiedenheit der individuellen Reaktionen der nervösen Elemente gegenüber dem gleichen Prozeß bedingt sein soll.

Auch *Slauck*, der 1924 einen der von *Hoffmann* veröffentlichten Fälle histologisch untersuchen konnte, gewinnt den Eindruck, „daß die Wucherung der *Schwann*schen Scheide das Eindrucksvollere darstellt und so neige ich mehr dazu, die Beteiligung des Endoneuriums als eine Folge der Hypertrophie ektodermalen Gewebes gewissermaßen als eine Reaktion auf diese Vorgänge aufzufassen. Sicher erscheint mir aber nach meinen Beobachtungen, daß neben der *Schwann*schen Scheide auch das mesodermale Gewebe... an der Bildung der bizarren Zwiebschalen Anteil hat“. Zur gleichen Zeit erschien die Arbeit von *Bielschowsky* über hypertrophische Neuritis und Neurofibromatose, in der er an Hand von Präparaten und Material des Falles von *Boveri* und eigenen Fällen von Neurofibromatose auf Grund von histologischen Untersuchungen die Verwandtschaft beider Prozesse nachweist¹. Er nimmt dabei an, daß es sich um einen blastomatösen Prozeß handle mit primärer Wucherung der *Schwann*schen Zellen, der gerade in diesem Punkte mit den Veränderungen der polyzentrischen Neurinommatose vollkommen übereinstimme.

Vor *Bielschowsky* hat allerdings *Hoffmann* 1912 bei der Beschreibung seiner 5 Fälle schon darauf hingewiesen, daß das histologische Bild der Neurofibromatose dem der hypertrophischen Neuritis sehr ähnlich sei.

Wolf, *Rubinowitz* und *Burchell* beschreiben 1932 einen „Rekord“ von 3 Fällen dieser seltenen Krankheit. An excidierten Nerven fanden sie den charakteristischen Befund der Zwiebschalenbildung innerhalb der Nerven, außerdem ödematöse Abschnitte und eine gelatinöse Substanz, die sie aber nicht näher differenzieren. Sie bringen auch keine neuen Gesichtspunkte zur Pathogenese, abgesehen von einer ausführlichen Erörterung der Auffassungen *Massons* über die Rolle der *Schwann*schen Zellen bei der Regeneration und der Bildung kollagener Fasern.

Harris und *Newcomb* beschreiben bei ihrem Fall eine gelatinöse Substanz in den Nerven, ebenso *Tarrasiewitsch* und *Michejew*, wobei letztere sogar von einer mukösen Substanz sprechen. Sie sind der Auffassung, daß der Prozeß durch eine interstitielle Entzündung beginnt, die sich

¹ Ich hatte Gelegenheit, hier im Institut die Originalpräparate von *Boveri* und *Bielschowsky* nachzusehen und fand die gleichen Befunde wie bei unseren Fällen. Besonders deutlich waren Ödem und mukoide Substanzen nachweisbar in dem Fall der Kombination von *Friedreichs*cher Krankheit und neuraler Muskelatrophie.

auf das Parenchym ausbreitet und zu einer hochgradigen Hypertrophie der Nervenscheiden und des Bindegewebes führt und schließlich zu Ödem und muköser Degeneration. Sie fassen die Krankheit als dysplastisch-degenerativen Prozeß auf und schlagen die Bezeichnung *Neuromegalia peripherica progressiva* vor.

Der Vollständigkeit halber soll hier noch erwähnt werden, daß *Schob* (1923) und *Dinkler* (1904) der hypertrophischen Neuritis völlig gleiche Veränderungen bei multipler Sklerose in den Wurzelnerven fanden.

Die Ansichten der Autoren über die Pathogenese sind also durchaus nicht einheitlich, wenn auch die Mehrzahl der Auffassung ist, daß das Primäre des Prozesses in einer Erkrankung der *Schwannschen* Zelle zu sehen sei. Die meisten Autoren sind sich aber auch darüber klar, wie schwierig es ist, aus mikroskopischen Präparaten, vor allen Dingen bei der Untersuchung nur kleinerer Stücke auf die primäre Genese des Prozesses zu schließen. Wenn nun auch die Deutung der Befunde sehr verschieden ist, so ist doch die Beschreibung der Befunde im wesentlichen immer die gleiche. Vor allem gilt dies für die zwiebelschalenartigen Bildungen. Diese werden von allen Autoren als aus kollagenen Fasern bestehend beschrieben und damit entsteht für die Vertreter der *Schwannschen* Hypothese die Schwierigkeit, diese kollagenen Fasern von den *Schwannschen* Zellen ableiten zu müssen. *Bielschowsky* stellte dies so dar, daß das Plasma der *Schwannschen* Zellen eine Veränderung durch Abschneidung schwach fibrillärer Differenzierungsprodukte zustande komme. Nun handelt es sich aber in der Mehrzahl der Fälle nicht um schwache fibrilläre Strukturen, sondern um grobe kollagene Fasern. Nach der Vorstellung von *Nageotte* und *Masson* werden auch diese kollagenen Fasern von den *Schwannschen* Zellen abgeleitet. Auf diese Frage ist an anderer Stelle schon eingegangen worden¹. Nach Auffassung *Massons* entstehen die kollagenen Fasern ohne Mitwirkung von Kernen des Endoneuriums, die seiner Ansicht nach erst später darin erscheinen. Daraus schließt er, daß die kollagenen Fasern durch die *Schwannschen* Zellen gebildet werden. Diese Beobachtung spricht aber unserer Ansicht nach weder für eine Bildung aus dem Endoneurium noch aus den *Schwannschen* Zellen. Es sind aus der normalen und pathologischen Histologie genügend Beobachtungen bekannt, bei denen es ohne sichtbare Mitwirkung von Zellen zur Bildung retikulärer und kollagener Fasern kommt (*v. Ebner*, *A. Maximow*, *M. C. McKinney*, *Rössle*, *Roulet* und *Doljansky*). Vergewagt man sich den Bau der normalen peripheren Nervenfasern mit ihren Hüllen, so kommt man zu der Auffassung, daß gerade die *Schwannschen* Zellen für eine Bildung von kollagenen Fasern nicht in Frage kommen. Besonders die Untersuchungen von *Plenk* und *Laidlaw* über das argentophile Netzwerk der Nervenfasern und von *Plenk* über

¹ Virchows Arch. 308, 1 (1941).

den Bau der *Schwannschen* Zelle der markhaltigen Nervenfasern ergeben hier deutliche Hinweise. Hiernach besteht die Hülle der Neurofibrillen aus den ektodermalen *Schwannschen* Zellen, die in ihrem Plasma je nach der Dicke der Faser einen wechselnden Markgehalt aufweisen. Die Grenzen der *Schwannschen* Zelle sind die *Ranvierschen* Schnürringe. Die sogenannte *Schwannsche* Scheide stellt sich nach den Untersuchungen von *Plenk* in Wirklichkeit als ein Grundhäutchen argyrophiler Fasern heraus (*Plenk-Laidlawsche* Scheide), das dem Grundhäutchen an der Grenze zwischen Ektoderm und Mesoderm an anderen Organen entspricht und nichts mit den *Schwannschen* Zellen zu tun hat, sondern die innerste Lage des Endoneuriums darstellt. Darauf folgt die von *Key* und *Retzius* beschriebene Fibrillenscheide. Legt man diese Auffassung der Betrachtung der pathologischen Veränderungen unserer Fälle zugrunde, so dürfte es mit einer Wucherung der *Schwannschen* Zellen unvereinbar sein, daß man inmitten der angeblich gewucherten *Schwannschen* Zellen völlig intakte Markfasern nachweisen kann, ein Verhalten, wie es von vielen Beobachtern beschrieben wurde. Denn entweder verbreitert sich mit der *Schwannschen* Zelle auch der Markmantel oder die *Schwannsche* Zelle geht zugrunde, verliert ihren Markgehalt, wie es im Anfangsstadium der Entwicklung und bei der Regeneration im Stadium der *Büngnerschen* Bänder der Fall ist. Die Wucherung der kollagenen und retikulären Fasern liegt immer außerhalb der *Schwannschen* Zellen, die sich im übrigen auch färbereich von diesen Elementen unterscheiden lassen. Die Grundsubstanz des *Schwannschen* Syncytiums der *Büngnerschen* Bänder erscheint im *Heidenhain-van Gieson*-Präparat in einem gelblich-bräunlichen Farbton, der sich deutlich von dem roten der kollagenen Fasern unterscheidet. *Und diese Wucherung der retikulären und kollagenen Fasern wird, wie wir an unseren Fällen nachgewiesen haben, durch das Ödem und die seröse Entzündung der Nerven ausgelöst, entstammt also nicht den Schwannschen Zellen, sondern besitzt eine bindegewebige Natur. Mit dieser Feststellung ist der Auffassung der Erkrankung als Schwannitis oder Schwannose der Boden entzogen* und die mühsamen Beweise der Produktion gerade dieser Fasern aus den *Schwannschen* Zellen sind gegenstandslos geworden.

Die Frage nach der ursächlichen Entstehung des Prozesses ist durch diese Feststellung nicht berührt, sie fand aber durch die primäre Schwannitis oder Schwannose ebenfalls keine befriedigende Erklärung. Die Untersuchung der verschiedensten Abschnitte des peripheren Nervensystems bei unserem Falle ermöglicht uns aber auch für die Pathogenese eine neue Vorstellung zu entwickeln. *Nach unserer Auffassung steht im Vordergrund des pathologischen Geschehens eine Änderung der Durchlässigkeit der Gefäßwände mit einer serösen Durchtränkung des Gewebes* (entsprechend dem Bilde der serösen Entzündung von *Rössle* und *Eppinger*) und einer schweren Stoffwechselstörung und Parenchymschädigung der

Nerven mit nachfolgender Sklerose, die zunächst feinfaserig ist, später aber zu einer derben bindegewebigen Sklerose mit völligem Umbau der Nervenfaserstruktur führen kann.

Das Muskelbild in Fall 5 spricht für einen sehr raschen Abbau und zeigt auch wieder Ähnlichkeit mit dem Bilde der Muskeldystrophie. Es ist möglich, daß die etwas geringere Fettgewebswucherung mit dem Alter des Patienten zusammenhängt (*Ken Kuré*).

Bemerkenswert ist die *Hodenatrophie*. Klinisch war seit Jahren die Potenz erloschen. Da sich im Hoden auch starke Nervenveränderungen finden, ist es naheliegend, einen Zusammenhang zwischen der Nervenveränderung und der Hodenatrophie anzunehmen. An den übrigen innersekretorischen Organen fanden sich keine sicheren auf nervöse Einflüsse zurückzuführenden Veränderungen.

Wegen der schweren vegetativen Erscheinungen dieser Fälle¹ wurde das Zwischenhirn des Falles 2 und 5 in Stufenschnitten untersucht. Es fanden sich aber keine anatomischen Veränderungen. Das hochgradige Befallensein des peripheren vegetativen Nervensystems dürfte die Grundlage für die vegetativen Störungen und die Hodenatrophie darstellen.

C. Neurofibromatose.

Fall 6. S.-Nr. 715/38 (Path. Inst. Charité)². Es handelt sich um einen 19jährigen Mann, bei dem die klinische Diagnose *Recklinghausensche Krankheit* bei Hirngeschwülsten lautete. Bei der Sektion fand sich ein spindelzelliges Gliom im Bereich des rechten Pendunculus, auf die Stammganglien und die Brücke übergreifend. In allen peripheren Nerven bestanden reichlichste Neurofibromknoten, jedoch nicht innerhalb des Dural sacco. Am stärksten ausgeprägt waren die Veränderungen am Ischiadicus, den retroperitonealen Nerven, den Plexus am Pankreasschwanz, im kleinen Becken, im Bereich des Vagus und der Intercostalnerven. An der Haut bestanden Pigmentflecken.

Mikroskopischer Befund eines peripheren Nerven (Path. Inst. Charité): „Starke knotige Auftreibung des Nerven. Die Nervenfasern sind auseinandergedrängt durch ein zwischen ihnen gewuchertes Bindegewebe. Dieses Bindegewebe hat große Bindegewebskerne, die scheinbar mehrere Ausläufe haben, von denen schleimgewebsähnliche Fasern ausgehen, die wieder mit den Nachbarzellen in gleicher Weise Verbindung haben. Dieser Schleimgewebscharakter bestimmt das histologische Bild.“

Querschnitt durch den Ischiadicus (Abb. 37, 38, 39): In einem *Feyrter*-Präparat sieht man innerhalb des stark verdickten Nerven noch zahlreiche völlig intakte Nervenfaserbündel und unregelmäßig dazwischen hochgradig aufgetriebene Nervenstränge. In den meisten so verdickten Strängen findet sich reichlich mukoider Substanz und ein eiweißreiches Ödem. Bei Bindegewebsfärbungen sieht man eine hochgradige Wucherung kollagener Fasern, die ebenfalls zum großen Teil zwiebelschalenförmig angeordnet sind und in ihrem Innern Markfasern oder gewucherte *Schwannsche Kerne* enthalten. An den Gefäßen, besonders an den Venen finden sich ebenfalls knötchenförmige Intimaproliferationen (Abb. 29, 30 u. 31).

¹ Siehe *Götze*: Arch. f. Psychiatr. **113**, 550 (1941).

² Herrn Prof. *Rösle* danke ich für die liebenswürdige Überlassung des Materials dreier Fälle von polyzentrischer Neurofibromatose.

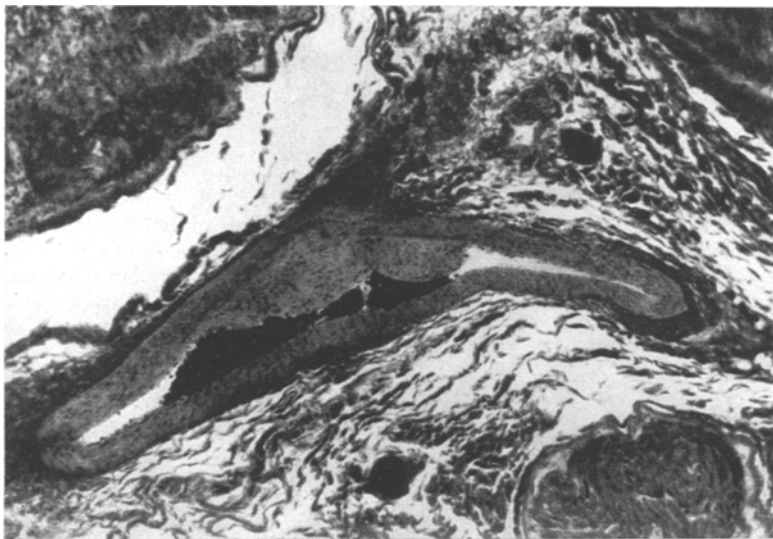


Abb. 29. Fall 6. Neurofibromatose. Ischiadicus-Querschnitt. Venenknötchen.
Heidenhain-van Gieson.

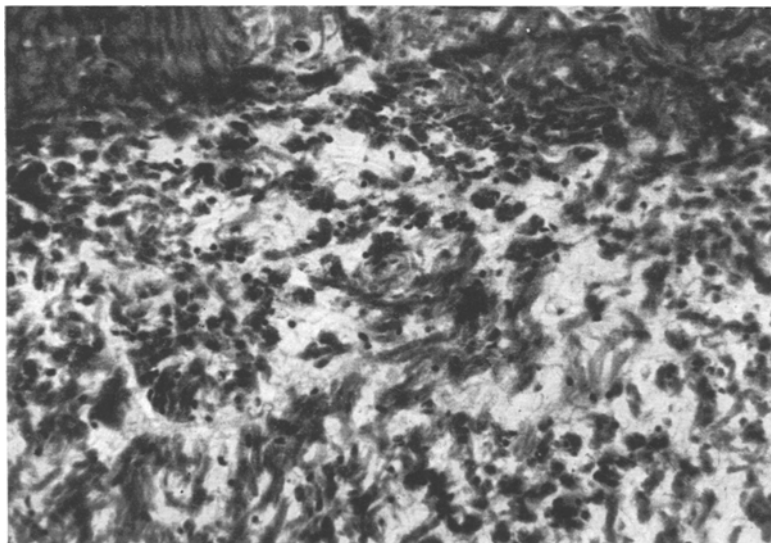


Abb. 30. Fall 6. Ausschnitt aus einem Nervenbündel. Eiweißreiches Ödem und zwiebel-schalenartig gewucherte kollagene Fasern. *Heidenhain.*

Epikrise. Das mikroskopische Bild im peripheren Nerven gleicht also völlig dem der hypertrophischen Neuritis, und zwar auch in den Zügen, die *Bielschowsky* noch nicht in seiner Arbeit veröffentlicht hat, nämlich
Archiv für Psychiatrie, Bd. 115.

in dem Ödem und dem Auftreten der mukoiden Substanzen bei gleichzeitig bestehenden Gefäßveränderungen. Auf das übrige Bild bei Mark-scheidenfärbungen und Silberimprägnationen brauche ich nicht mehr im einzelnen einzugehen, da dies schon von *Bielschowsky* in ausführlicher Weise beschrieben ist.

Fall 7. S.-Nr. 872/34 (Path. Inst. der Charité). Bei diesem Fall einer 19jährigen Frau wurde klinisch die Diagnose Neurofibromatose gestellt. Anatomisch fand sich eine Neurofibromatose im Bereiche des Gehirns, der peripheren Nerven und des autonomen Nervensystems. Um den 3. Ventrikel bestand eine diffuse Gliomatose,

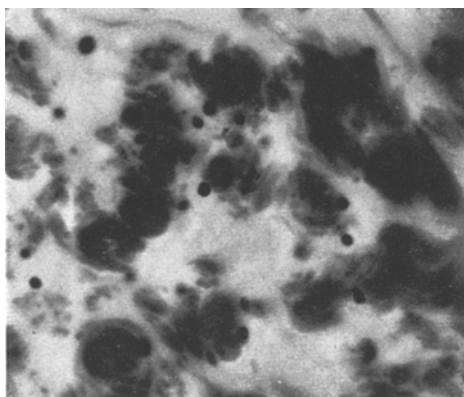


Abb. 31. Fall 6. Ausschnitt aus einem Nervenbündel. Querschnitt durch den Ischiadicus. Zwiebel-schalenartig gewucherte kollagene Fasern.

Heidenhain-v. Gieson.

ebenso um den Aquädukt und in der Brücke. Im Bereich aller peripheren Nerven waren ausgedehnte knotige Anschwellungen vorhanden, sowohl in den cerebrospinalen als den vegetativen Nerven. In der Haut waren ausgedehnte fleckige Pigmentierungen zu sehen.

Mikroskopische Untersuchung.

Ischiadicus: Ähnlich wie bei dem vorhergehenden Fall sind wieder nur einzelne Nervenfaserbündel betroffen, während andere völlig intakt erscheinen. In den verdickten Nervenbündeln war deutlich mukoide Substanz nachzuweisen, stellenweise steht eine zellige Proliferation vorwiegend von Bindegewebskernen im Vordergrund. Die Nervenfasern zeigen Degenerationserscheinungen.

Ein Abbau zu Fettkörnchenzellen

wurde nicht gefunden, dagegen finden sich reichlich mukoide Körnchenzellen. Ödem und Gefäßveränderungen sind wieder in gleicher Weise vorhanden.

Epikrise. In diesen beiden Fällen mit dem klinischen und anatomischen Bild der Neurofibromatose zeigen die peripheren Nerven genau das gleiche Bild wie unsere Fälle von hypertrophischer Neuritis. Ein Unterschied besteht nur darin, daß hier nur einzelne Bündel des Nervenquerschnittes befallen sind, während die hypertrophische Neuritis gleichmäßig den ganzen Nerven befällt.

Fall 8. S.-Nr. 1093/32 (Path. Inst. der Charité). Hierbei handelt es sich um einen 52jährigen Mann, mit der klinischen und anatomischen Diagnose einer polyzentrischen Neurofibromatose. Dieser Fall ist schon Gegenstand einer Veröffentlichung von *Scherer*¹ gewesen. Aus der anatomischen Diagnose ist die ausgedehnte Knotenbildung im Bereich des Vagus, der Halsnerven und der sympathischen Grenzstränge hervorzuheben. Er ähnelt makroskopisch und mikroskopisch am meisten der hypertrophischen Neuritis durch die Intensität seiner Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung. Ischiadicus: Auch hier ist nicht der ganze Nervenquerschnitt an der Veränderung beteiligt, sondern es sind immer nur einzelne Faserbündel angeschwollen. Daneben liegen immer noch völlig normale Bündel. Bei den aufgetriebenen Bündeln überwiegt die zellige Proliferation, vorwiegend der Binde-

¹ Virchows Arch. 289, 127 (1933).

gewebkerne, aber auch *Schwannscher* Zellen. Bei der *Feyrter*-Färbung ist in dem untersuchten Stück keine mukoide Substanz nachweisbar, was einmal an dem Alter der Veränderungen, zum andern aber auch an dem Alter des Materials, 8 Jahre, liegen kann. Bekanntlich verlieren metachromasierende Substanzen durch längeren Aufenthalt in der Fixierungsflüssigkeit ihre Fähigkeit zur Metachromasie.

Epikrise. Interessant ist der letzte Fall für uns deshalb, weil *Scherer* an ihm die Frage des Zusammenhanges zwischen Neurofibromatose und umschriebenem Riesenwuchs erörtert hat. In seinen Schlußfolgerungen glaubt *Scherer* die verbreitete Anschauung widerlegen zu müssen, daß die Verdickungen und knotigen Auftreibungen in der Kontinuität neuro-matös veränderter Nerven zu einer Schädigung und Zerstörung von Nervenfasern führen würden. Er ist der Meinung, daß dies für seinen Fall nicht zutrifft. Hierzu ist zu sagen, daß ein Ausfall von Nervenfasern überhaupt und vor allen in derart veränderten Nerven in den meisten Fällen nicht unmittelbar und mit den üblichen Färbemethoden nachzuweisen ist. Wie die vorangegangenen Fälle zeigen, geht der Abbau erstens so langsam und zweitens in anderer Form als bei übrigen Degenerationen vor sich, so daß es nicht zum Auftreten der üblichen Abbau-produkte kommt. Ihr Fehlen beweist daher keineswegs das Fehlen von Abbauerscheinungen überhaupt. Man kann aber bei ausführlicheren Untersuchungen auch bei Markscheidenfärbungen und Silberimprägnationen in diesen Fällen manchmal deutliche De- und Regenerationserscheinungen feststellen. Die Auffassung von *Scherer*, daß es sich bei der Neurofibromatose nur um ein mechanisches Auseinanderdrängen der Fasern ohne Untergang oder irreversible Schädigung der funktions-tragenden Elemente handelt, entspricht nicht den Tatsachen.

Es erübrigt sich, weiter auf das anatomische Bild der Neurofibromatose einzugehen, da es hierüber viele Darstellungen gibt, ich verweise nur auf den Handbuchbeitrag von *Gagel* im Handbuch für Neurologie von *Bumke-Foerster*, Bd. 16.

III. Erörterung der Befunde.

A. Beziehungen zwischen neuraler Muskelatrophie, hypertrophischer Neuritis und Neurofibromatose.

Vergleicht man die Fälle von neuraler Muskelatrophie und hypertrophischer Neuritis mit denen der polyzentrischen Neurofibromatose, so bestehen schon im makroskopischen Bild Analogien. Die stärkste Intensität erreicht der Prozeß im Bereich der Wurzelnerven und der Spinalganglien. Die größten Ähnlichkeiten ergeben sich aber erst im mikroskopischen Bild. *Hoffmann* hat 1912 als erster auf die Ähnlichkeit der beiden Prozesse hingewiesen. *Bielschowsky* begründete diese Auffassung 1924 durch eine eingehende histologische Differenzierung der beiden Prozesse und nahm, wie schon erwähnt, eine primäre blastomatöse Proliferation der *Schwannschen* Zellen als Ursache der Krankheit an. Er hält die Zwiebschalenformationen für pathognostisch und fand

ebenfalls De- und Regeneration der Nervenfasern und betont dann: „Bei allen bisherigen histopathologischen Untersuchungen fehlt eine Untersuchung der Endformationen der motorischen Nerven in Muskeln und Haut. Hier würde sich das eigenartige Ineinandergreifen von De- und Regeneration noch leichter als an den Nervensträngen vor Augen führen lassen. Dieselbe Lücke besteht übrigens auch bei den landläufigen Formen der Neurofibromatose.“ Diese Lücke ist für die hypertrophische Neuritis durch unsere Untersuchungen geschlossen. Sie besteht aber immer noch bei der Neurofibromatose, wo sie noch wesentliche Ergebnisse verspricht.

Aus unseren Untersuchungen und zahlreichen der Literatur ist zu ersehen, daß die Zwiebschalenbildungen aus kollagenen Fasern bestehen. Schon deshalb erscheint die Annahme, daß sich diese Bildungen von den Schwannschen Zellen ableiten, unwahrscheinlich. Bailey und Hermann kommen auf Grund histologischer Untersuchungen an zwei Fällen von Neurofibromatose ebenfalls zu der Auffassung, daß die Zellen der Schwannschen Scheide nur eine untergeordnete Rolle bei der Tumorbildung im peripheren Nerven spielen. Sie nehmen an, daß das Endoneurium die gleiche Fasersubstanz bildet, die eine sichere Unterscheidung mit den üblichen Methoden nicht erlaube.

Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir zu der Auffassung gekommen, daß für die Entstehung der hier beschriebenen morphologischen Bilder das Ödem und die seröse Entzündung eine wesentliche Rolle spielen und daß auch dadurch die Neubildung der retikulären und kollagenen Fasern zu erklären ist. Die Untersuchung aus den verschiedenen Abschnitten des peripheren Nervensystems zeigt uns bei allen Fällen, daß die Wucherung der Schwannschen Zellen nur selten das Ausmaß der Wucherung in den Büngnerschen Bändern, z. B. nach Nervenverletzung, überschreitet. *Die Annahme eines primären blastomatösen Prozesses erscheint uns durch nichts mehr gerechtfertigt, ebensowenig wie die Auffassung des Prozesses als Schwannose oder Schwannitis. Die Wucherungen der Schwannschen Zellen sind nur als Folge der durch den Prozeß hervorgerufenen Degeneration von Nervenfasern anzusehen.* Ob diese Deutung auch für die seltenen Fälle von reiner Neurinomatose der peripheren Nerven Geltung hat, müssen erst weitere Untersuchungen entscheiden. Mir stand für diese Frage leider kein Material zur Verfügung und aus der Literatur ist es nicht mit Sicherheit zu entnehmen. Erst kürzlich hat Ratzenhofer einen derartigen Fall ausführlich beschrieben und fand hier „peritubuläre“ Schichten in den Geschwülsten. Er deutet deren Entstehung ähnlich wie die Zwiebschalenbildungen bei unseren Fällen. Er hält sie für vorübergehende Stadien der Geschwulstentwicklung, die um Nervenfasern als „Krystallisationszentren“ entstanden sind. Diese Bildungen erinnern sehr an die bei unseren Fällen vorkommenden, wenn sie auch aus anderen Fasern bestehen.

Es handelt sich also bei dem Geschehen um einen degenerativen Prozeß von sehr langsamem Verlauf, bei dem im Laufe der Zeit aber eine erhebliche Störung in Bau und Funktion der befallenen Nerven eintritt.

Es kommt zu starken Degenerationen und gleichzeitig Regenerationen, die manchmal zu hyperregeneratorischen Erscheinungen führen. Trotz dieser deutlichen Regenerationserscheinungen kommt es niemals zu einem Stillstand des Prozesses oder einer normalen Funktion des Nerven. Die Ursache für dieses Prozeß ist, abgesehen von den erblichen Faktoren, uns bisher unbekannt. Sie nimmt aber ihren Weg über die Gefäße und führt zu erheblichen peripheren Kreislaufstörungen, wie wir in diesen Fällen gezeigt haben.

Von erbbiologischer Seite (*Boeters*) und klinischer Seite (*Bodechtel, Scheller*) sind die neurale Muskelatrophie und die hypertrophische Neuritis in neuester Zeit zusammenfassend besprochen worden. Die Krankheit wird als heredodegenerativ aufgefaßt, die Erblichkeit ist in vielen Fällen nachgewiesen. Die Verwandtschaft von neuraler Muskelatrophie, hypertrophischer Neuritis und Neurofibromatose wird auch von *Bodechtel* erwähnt. Hier ist aber noch eine Krankheit anzuführen, die sicher ebenfalls zu diesem Komplex gehört, nämlich die *Friedreichsche Krankheit*. Nach unseren Beobachtungen an einigen Fällen von *Friedreichscher Krankheit* mit Veränderung von peripheren Nerven, die denen bei der neuralen Muskelatrophie völlig entsprechen, ist die Zugehörigkeit der *Friedreichschen Krankheit* zu dieser Gruppe kaum zu bezweifeln. Die Zusammenhänge mit der *Friedreichschen Krankheit* sind erbbiologisch von *Biernond* schon untersucht. Hier dürfen weitere, vor allem erbbiologische Untersuchungen noch wertvolle Aufschlüsse geben. Ein Schema soll die Gruppe dieser Krankheiten noch einmal zusammenfassen:

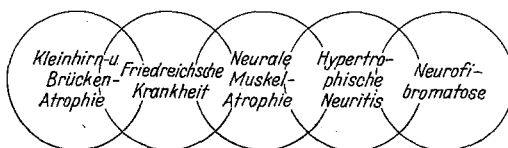


Abb. 32.

Was die Übergangsfälle zur Muskeldystrophie angeht, so ist nach den bisher vorliegenden Befunden und unseren Untersuchungen zu sagen, daß es sich hier nicht um ähnliche Übergänge wie z. B. zur *Friedreichschen Krankheit* handelt, sondern daß diese Übergänge vorgetäuscht sind durch ein der Muskeldystrophie ähnliches histologisches Bild, daß aber beide Krankheiten auch im anatomischen Bild sowohl makroskopisch wie mikroskopisch eindeutig zu unterscheiden sind. Dies gilt auch in gewissem Grade für die neurale Muskelatrophie, hypertrophische Neuritis und Neurofibromatose. Man kann in den meisten Fällen die Krankheitsbilder deutlich unterscheiden und es ist in dieser Untersuchung auch nicht beabsichtigt, diese Grenzen zu verwischen, sondern nur aus ihrem morphologischen Bild ihre innere Verwandtschaft zu betonen. Wodurch diese Verschiedenheiten im Erscheinungsbild bedingt sind, ist noch weitgehend ungeklärt.

Die Art des an den Nerven sich abspielenden Prozesses wird als eine seröse Durchtränkung aufgefaßt mit einer mukoiden Degeneration des peripheren Nerven. Daneben steht eine manchmal erhebliche Regeneration von Nervenfasern, die aber im Hinblick auf die Funktion erfolglos bleibt. Der Endzustand dieses „dystrophischen“ Prozesses am Nerven ist die bindegewebige Sklerosierung bis zur tumorartigen Wucherung mit einem Übergang zu den echten Geschwülsten der Neurofibromatose.

B. Veränderungen der innervierten Organe.

Die Degenerationserscheinungen der peripheren Nerven treten am deutlichsten bei der Muskulatur im morphologischen Bild in Erscheinung. An dieser Wirkung auf die Erfolgsorgane ist gerade bei unseren Fällen manchmal noch besser als bei der direkten Untersuchung der peripheren Nerven eine Degeneration zu erkennen. Wenn also aus der Betrachtung des peripheren Nerven allein ein sicherer Degenerationsprozeß nicht zu erkennen ist, so ist man immer noch bei der Untersuchung der zugehörigen Muskulatur in der Lage, festzustellen, ob ein degenerativer Prozeß im Gange ist. Bei derartigen Fällen kann man also nur auf Grund einer sehr gründlichen Untersuchung von Nerven und Muskeln sicher entscheiden, daß kein degenerativer Prozeß vorliegt. Bei der neuralen Muskelatrophie und der hypertrophischen Neuritis ist die Nervenabhängigkeit der Muskelatrophie eindeutig und einfach feststellbar, während bei der Neurofibromatose die Verhältnisse natürlich sehr viel schwieriger liegen. Hier sind selbst bei der polyzentrischen Form doch immer nur einzelne Nervenfaserbündel beteiligt, während dort die Nerven gleichmäßig symmetrisch befallen sind. Deshalb ist auch bei der Neurofibromatose eine Untersuchung der Erfolgsorgane zur Beurteilung der Nervendegeneration sehr viel schwieriger, da es nicht von vornherein zu sehen ist, welche Muskelgruppen z. B. in Frage kommen. *Scherer* hat für diese Frage den Vagus und als Erfolgsorgan den Magen gewählt. Hierbei muß man berücksichtigen, daß der Einfluß der vegetativen Nerven auf die von ihnen innervierten Organe noch wesentlich unbekannter ist als der Einfluß der Cerebrospinalinnervation auf die Muskulatur. Er kommt deshalb auch nicht zu eindeutigen Resultaten.

Obwohl es naheliegend ist, bei den schweren Veränderungen des peripheren Nervensystems alle Organveränderungen unmittelbar auf die Nervenschädigungen zu beziehen, so würde man damit doch genau so über das Ziel hinausschießen, wie wenn man jeden Nerveneinfluß auf die Organe und Gewebe leugnet. Im Einzelfall ist eine Grenze hier immer schwer zu ziehen, wenn man an die komplexen Regulationsmöglichkeiten des Organismus denkt. *Daß die Mehrzahl der Organveränderungen bei unseren Fällen auf einer Nervenschädigung beruht, ist wohl ziemlich eindeutig.*

a) *Quergestreifte Muskulatur.* Das Muskelbild der neuralen Muskelatrophie bietet, wie sich aus der Literatur ergibt, hinsichtlich seiner Einordnung manche Schwierigkeiten. *Von Meyenburg* ist sogar der Ansicht,

daß es nicht möglich ist, aus dem histologischen Bild der Muskulatur auf die Art der Atrophie Schlüsse zu ziehen. Demgegenüber stehen die Untersuchungen von *Slauck* und den Brüdern *Wohlfahrt*, die sich bemüht haben, die histologischen Bilder näher zu differenzieren. Die Untersuchungen *Slaucks* über die felderförmige Muskelatrophie bei neural bedingter Muskelatrophie wurden von *S.* und *G. Wohlfahrt* an 23 Fällen von Muskelatrophie nachgeprüft, wobei diese Autoren die Befunde *Slaucks* bestätigten und der Ansicht sind, daß man aus dem histologischen Bild eindeutige Schlüsse über die primär muskuläre oder neurogene Art der Atrophie ziehen könnte. Bei der spinalen Muskelatrophie und der amyotrophischen Lateralsklerose ist der felderförmige Ausfall schon in frühen Stadien zu erkennen, während bei der Muskeldystrophie, ebenso wie bei der Myatonia congenita, myotonischen Dystrophie normale, atrophische und hypertrophische Fasern durcheinanderliegen, ohne Vermehrung der randständigen Kerne. Eine besondere Stellung nimmt die neurale progressive Muskelatrophie ein, die nach *S.* und *G. Wohlfahrt* ein ganz ähnliches histologisches Bild aufweist, wie die Muskeldystrophie, nur daß hier auch die interstitiellen Kerne vermehrt sind. Sie ziehen aus diesen Befunden den Schluß, daß die neurale Muskelatrophie der Muskeldystrophie nahesteht. Die beiden Fälle, die von ihnen untersucht wurden, bei dem einen nur eine Probeexcision, sind aber viel zu wenig ausführlich untersucht, als daß man hieraus weitgehende Schlüsse ziehen könnte. Diese Fälle, sowie Übergangsfälle wie der von *Werthemann* u. a. beschriebene, bei denen ein der Muskeldystrophie ähnliches Bild vorgelegen hat, zeigen, daß über das Muskelbild dieser Krankheit noch keine Klarheit herrscht.

Unsere Untersuchungen bei diesen klinisch und anatomisch gesicherten Fällen von neuraler Muskelatrophie und hypertrophischer Neuritis ermöglichen uns, hierüber genauere Angaben zu machen. Es zeigt sich, daß die Atrophien mit großer Regelmäßigkeit in den distalen Abschnitten der Extremitäten beginnen und langsam nach proximal fortschreiten. Es besteht eine von allen Untersuchern immer wieder gefundene deutliche Atrophie mit Volumenverminderung der Gliedmaßen, eine Pseudohypertrophie der Muskulatur wird nicht beobachtet. Bestehen also im makroskopischen Bild schon Unterschiede, vor allem auch in der Lokalisation, so erkennt man gerade an den Stellen, bei denen der Prozeß beginnt, eine deutliche felderförmige Atrophie der Muskelfasern. An den Stellen stärkerer Atrophie tritt dann allerdings ein dystrophieähnliches Bild auf mit Wucherung der randständigen und der zentralen Kerne. Auf die Deutung dieses Muskelbildes wurde schon im Anschluß an die Fälle der neuralen Muskelatrophie eingegangen. Eine Unterscheidung dieses Bildes von dem der echten Muskeldystrophie dürfte aber in fast jedem Falle möglich sein, denn bei der echten Muskeldystrophie finden sich an den Muskelnerven keine auch nur annähernd entsprechenden Veränderungen und wenn man das Gesamtkrankheitsbild berücksichtigt, dürften kaum diagnostische Schwierigkeiten auftreten. Wir sind also

der Ansicht, daß man auch aus Probeexcisionen kleinerer Stückchen in der Lage ist unter Berücksichtigung des Gesamtbildes, wie man dies ja auch bei anderen Probeexcisionen tun muß, aus dem Muskelbild eine Diagnose über die Form der Atrophie zu stellen.

b) *Knochenveränderungen.* Im Anschluß an die neurale Muskelatrophie sind schon die bei dieser vorkommenden Knochenveränderungen besprochen worden, insbesondere auch die Genese des *Friedreich*-Fußes. Es ist wahrscheinlich, daß diese Knochenveränderungen auch auf direkten trophischen Einflüssen beruhen. Sie werden in unserem Falle aber sicher begünstigt durch die Gefäßveränderungen mit den Kreislaufstörungen.

Stalman hat in einer hauptsächlich vom klinischen Standpunkt behandelten Arbeit an einem großen Material über Nerven, Haut- und Knochenveränderungen bei der Neurofibromatose berichtet. Die Knochenveränderungen wurden röntgenologisch untersucht. Die von *Brooks* und *Lehmann* als „subperiostale Knochenzyste“ bezeichnete Strukturveränderungen ist bei der Neurofibromatose häufig zu finden. Diese Veränderungen erinnern zunächst an die Ostitis fibrosa, sind aber doch nicht mit ihr gleichzusetzen. *Stalman* denkt auch an eine Beteiligung der Epithelkörperchen bei den Knochenveränderungen der Neurofibromatose. Er äußert sich über die Art der Störung dahingehend, daß die Neurofibromatose eine Veranlassung zu regellosem Wachstum einzelner Körperabschnitte abgibt. Er betrachtet sie als dystrophische Störungen, die auf dem Wege über das ernährende Gefäßsystem zustande kommen. Wie auch immer diese Störung zustande kommen mag, das morphologische Bild der bei diesen Krankheiten vorkommenden Knochenveränderung weist immer Übereinstimmungen auf und ist zweifellos durch die Nervenschädigung hervorgerufen. Die Untersuchungen von *Foerster* an Nervenschußverletzungen zeigen uns auch bei Nervenverletzungen ganz ähnliche Bilder. Natürlich muß man auch andere Ursachen für das Entstehen der Knochenveränderungen berücksichtigen, namentlich die Inaktivität. Aber wie ein Vergleich der beiden Brüder mit neuraler Muskelatrophie zeigt, spielt diese doch keine so große Rolle, denn beide waren bettlägerig und bewegungsunfähig und nur bei dem jüngeren Bruder, bei dem der Prozeß an den Nerven einen etwas rascheren und intensiveren Verlauf nahm, kam es zu stärkeren Knochen- und Gelenkveränderungen mit bindegewebiger und knöcherner Ankylose. *Wir glauben, daß die Knochenveränderungen bei der Neurofibromatose auch durch die Nervenveränderungen und nicht, wie von manchen angenommen wird, infolge einer koordinierten Mißbildung zustande kommt.*

c) *Hautveränderungen.* Hier ist zunächst die imponierendste Veränderung bei Fall 2 die elephantiasisartige Verdickung der Füße und der Unterschenkel zu erwähnen. Ähnliche Beobachtungen machte *Foerster* bei Nervenverletzungen, bei Plexus- und Ischiadicuslähmungen. *Foerster* meint dazu: „Es bleibt aber zweifelhaft, inwieweit bei allen diesen Veränderungen die Störungen der Lymphzirkulation das Primäre sind und

erst sekundär zu Veränderungen des Unterhautzellgewebes führen. Auch spielt bei diesen Veränderungen offenbar die Verletzung der Gefäßstämme, besonders der großen Venen, nicht selten eine beträchtliche Rolle.“ Bei unserem Fall sind die Verletzungen auszuschalten, so daß es hier eindeutig durch die Nervenveränderungen zu der Kreislaufstörung und dem dystrophischen Bild der Haut gekommen ist. Bei dem Bruder fand sich nur eine angedeutete Schwellung beider Füße.

Eine andersartige Veränderung in der Haut sind die auch bei unseren Fällen zu beobachtenden Hyperkeratosen, die besonders über den Füßen, aber auch an anderen Stellen des Körpers beobachtet wurden. Bei fast allen Fällen, soweit hierauf geachtet wurde, fanden sich kleinere oder größere Fibrome der Haut, die histologisch dem Bau der Neurofibrome gleichen. Eine weitere Art stellt das Karzinoid der Haut dar, das wir bei unserem dritten Fall beobachten konnten. Auffallend waren hierbei die starken Gefäßveränderungen innerhalb der kleinen Geschwülste.

d) *Innere Organe.* Auf die Schwierigkeiten, an den inneren Organen den Einfluß einer Nervenschädigung nachzuweisen, wurde schon hingewiesen. Bekannt sind aber die bei Neurofibromatose auftretenden umschriebenen Riesenwuchsbildungen, z. B. des Darmes (*Pick* und *Bielschowsky*). Und so ist in Analogie hierzu das Megacoelon bei den beiden Brüdern mit neuraler Muskelatrophie auch als eine Art umschriebenen Riesenwuchses aufzufassen, da hier keine anderen Ursachen für seine Entstehung vorliegen. Die bei der mikroskopischen Untersuchung gefundene Hyperplasie der Darmwand spricht auch in diesem Sinne. Hier ist auch an den Fall von *Scherer* mit umschriebenen Riesenwuchs des Darmes zu erinnern.

Diese Veränderungen sind auf das Befallensein des vegetativen Nervensystems zurückzuführen, wie sie besonders bei dem Fall 5 von hypertrophischer Neuritis nachweisbar waren. In diesem Fall bestand auch eine Hodenatrophie, die ebenfalls auf Veränderungen des peripheren vegetativen Nervensystems zurückgeführt wird.

Die Gefäßveränderungen wurden schon des öfteren erwähnt. Ausschlaggebend beteiligt sind hier im wesentlichen die kleinen Gefäße, während die größeren gar keine oder uncharakteristische Veränderungen zeigen. Dies gilt allerdings nur für die Arterien mit vereinzelt deutlichen arteriosklerotischem Wandumbau. Die Venen und hier auch die größeren Gefäße zeigen eine bei allen Fällen wiederkehrende eigenartige Veränderung, und zwar finden sich vorwiegend knötchenförmige Intimawucherungen, die aber auch diffus werden können mit Einengung der Lichtung. Es fanden sich aber auch vereinzelt umschriebene Venenwandnekrosen, ebenfalls knötchenförmig. Da wir diese Art der Venenerkrankung bisher nur zusammen mit Nervenschädigungen fanden, neigen wir dazu, sie mit dieser Nervenschädigung in Zusammenhang zu bringen. Besonders bei der Neurofibromatose erreichen diese Venenveränderungen einen hohen Grad mit völligem Wandumbau der Vene.

Der Prozeß, der sich hier abspielt, entspricht am ehesten der Arteriosklerose, geht aber andererseits mit seinen hyperplastischen Vorgängen darüber hinaus.

C. Einfluß der Nerven auf das pathologische Wachstum.

Eine der interessantesten Fragen, die sich aus unseren Fällen ergeben, ist die Frage der Beziehung der Nervenveränderungen zum pathologischen Wachstum, insbesondere zum Geschwulstwachstum. Und zwar gilt dies sowohl für den Prozeß am Nerven selbst, wie für die Organe und Gewebe. Wie die verschiedenartigen Bezeichnungen, „heredodegenerative Erkrankungen mit blastomatösem Einschlag“, „Schwannome“ usw. erkennen lassen, ist eine Beziehung zum Geschwulstwachstum schon wiederholt angenommen worden, am eindeutigsten von *Bielschowsky*. Wenn auch hier gezeigt wurde, daß der Beginn der Veränderungen nicht ein primärer blastomatöser Prozeß ist, sondern eine Degeneration, so sieht man doch im Verlauf des Prozesses, besonders bei der hypertrophischen Neuritis und der Neurofibromatose eine über das gewöhnliche Maß hinausgehende Regeneration und vor allen Dingen einen völligen Gewebsumbau des peripheren Nerven, der makroskopisch als tumorartiges Wachstum imponiert. Und bei der Neurofibromatose sieht man außerdem das Auftreten echter Tumoren, außer den Neurofibromen Neurinome und Meningeome.

Es ist bekannt, daß durch den Zerfall normaler Zellen oder bei krankhaftem Zelluntergang ein Anreiz zum Wachstum entsteht (*Haberland* „Nekrohormone“). Für das normale wie das pathologische Wachstum spielen die sogenannten Wirkstoffe, wie zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre gezeigt haben, eine ausschlaggebende Rolle. Für das pathologische Wachstum haben die Ergebnisse der experimentellen Tumorforschung gezeigt, daß aus dem Teer isolierte Substanzen echte Geschwülste hervorzubringen imstande sind. Und zwar geht der Weg dieser Tumorbildung, was für uns von besonderem Interesse ist, zunächst über eine Nekrose des Gewebes, der dann erst Gewebsproliferationen folgen mit Metaplasie und schließlich einen plötzlichen Umschlag in eine bösartige Geschwulst. Eine ähnliche Vorstellung über die Geschwulstentstehung hatte schon *Feyrter* für die Darmpolypen angenommen. *Fischer-Wasels* stellt ebenfalls fest, daß für die Entwicklung einer Geschwulst eine allgemeine Disposition und ein lokaler Geschwulstfaktor (Gewebschädigung mit regenerativen Prozessen oder embryonalen Keimen) notwendig seien. Zu diesen Vorstellungen der allgemeinen Pathologie über die Geschwulstbildungen kommen nun noch die wichtigen Experimente von *Nageotte*, der nach Isolierung eines Nervenstückes eine geschwulstartige Wucherung der *Schwannschen* Zellen mit starker Wachstumstendenz beobachtete, die weit die Wucherung der *Schwannschen* Zellen in den *Büngnerschen* Bändern bei einfacher Nervendurchtrennung übertraf. Für den Befund am Nerven ergibt sich hieraus: *Je stärker die Degeneration, um so stärker ist die Regeneration und die Wucherung der*

Schwannschen Zellen, die nach Fortfall des nervösen Einflusses unmittelbar zu wuchern anfangen. Dieser Vorgang ist der eine Grund für die Hypertrophie bei unseren Fällen. Der andere ergibt sich aus unseren histologischen Bildern, und zwar läßt sich hier sagen, je stärker das Ödem und die seröse Durchtränkung, um so stärker ist die Wucherung des Nervenbindegewebes. Diese beiden Faktoren sind ausschlaggebend für das Zustandekommen des morphologischen Bildes der „Hypertrophie“.

Nun zu der Frage des Einflusses dieser so veränderten Nerven auf die Organe und Gewebe. Hier sind es vor allem in diesem Zusammenhang die Bildungen, die als umschriebener Riesenwuchs von Organen oder Organteilen beschrieben wurden. Es handelt sich hierbei, wie eine genauere Untersuchung ergibt, meist nicht um einen echten Riesenwuchs, ebenso wenig um eine echte Hypertrophie, sondern meist um eine Dystrophie mit Wucherung nur bestimmter Gewebsteile auf Kosten der anderen. Das Bild der elephantiasisartig verdickten Füße und Beine imponiert auf den ersten Blick auch als ein solcher Riesenwuchs, es gehört aber sicher nicht hierher. Anders ist es schon bei dem Megacolon, das mit großer Wahrscheinlichkeit infolge der Nervenveränderung zustande gekommen ist. Bei den so komplexen Regulationsmechanismen des Organismus bestehen so viele Möglichkeiten des Ausgleichs der Funktionen, daß es schwer ist, über die Wirkung einer Nervenschädigung, vor allem über ihr Zustandekommen etwas auszusagen. Ist es doch selbst bei dem Prozeß am peripheren Nerven nicht eindeutig zu entscheiden, welche Erscheinungen bei Degenerationsvorgängen ausgelöst werden, ob Reizungen oder Lähmungen in Erscheinung treten. Und wenn man die verschiedenen Faktoren für die Auslösung normalen und pathologischen Wachstums sich vergegenwärtigt, so werden, so lange diese Kräfte in harmonischem Zusammenspiel stehen, normale Entwicklungen und die Erhaltung der bestehenden Form gewährleistet sein. Tritt aber bei irgendeinem dieser Faktoren, sei es endogen oder exogen, sei es hormonal oder neural, eine Störung ein, die durch die Regulationsmechanismen nicht auszugleichen ist, so kommt es unter den geänderten chemischen und physikalischen Bedingungen im Gewebe zu Strukturveränderungen und damit zum pathologischen Wachstum.

Literaturverzeichnis.

- André-Thomas et Chausseblanche:* Encéphale **28**, 504 (1933). — *Bailey, P. and J. D. Hermann:* Amer. J. Path. **14**, 1 (1938). — *Bielschowsky:* J. Psychol. u. Neur. **24**, 48 (1919); **29** (1923). — *Z. Neur.* **150**, 373 (1934). — *Biernond, A.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **104**, 113 (1928). — *Bing:* Dtsch. Arch. klin. Med. **85**, 199 (1905). — *Bodechtel:* Die Krankheiten des Rückenmarks. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 5, S. 799. — *Boeters, H.:* Z. Neur. **160**, 455 (1938). — *Boveri, P.:* Sémaine med. **1910**, 145. — *Münch. med. Wschr.* **1911 II**, 1238. — *Bremer:* Arch. f. Psychiatr. **66**, 477 (1922). — *de Bruyne and R. O. Stern:* Brain **52**, 84 (1929). — *Charcot-Marie:* Rev. Méd. **1886**. — *Cornil, R. et C. Raileanu:* Ann. d'Anat. path. **8**, 39 (1931). — *Cornil, Chalmot, Raileanu et Thomas:* Revue neur. **1930**, 1187. — *Dawidenkow:*

Z. Neur. **129**, 244 (1930). — *Déjerine et Sottas*: Soc. de Biol., 13. März 1893. Semaine med. **1893**. — *Dinkler*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **25**, 26 (1904). — *v. Ebner*: Z. Zool. **62**, 469 (1896). — *Eppinger, Kaunitz, Popper, Mark u. Waceck*: Die seröse Entzündung. Wien 1935. — *Feyrter*: Beitr. path. Anat. **86**, 663 (1931). — *Virchows Arch.* **296**, 645 (1936). — *Fischer-Wasels*: Die Diagnostik der bösartigen Geschwülste. In Auler-Martius. München: J. F. Lehmann 1941. — *Foerster*: Die Symptomatologie der Schußverletzungen der peripheren Nerven. Handbuch der Neurologie, Erg.-Bd. II/2. — *Gagel*: Die Neurofibromatose. Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 289. — *Goering, D.*: Z. Neur. **92**, 1 (1924). — *Götze, W.*: Arch. f. Psychiatr. **113**, 550—573 (1941). — *Gombault et Mallet*: Un cas de Tabes ayant débuté dans l'enfance autopsie. Arch. Méd. expér. et Anat. path. **1** (1899). — *Hallervorden, J.*: Die hereditäre Ataxie. *Bumke-Foersters* Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 657—697. 1936. — *Harris, W. and W. D. Newcomb*: Brain **52**, 108 (1929). — *Hausberger, F. X.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 274 (1937). — *Heusch, K.*: Virchows Arch. **255** (1925). — *Jacobi, J.*: Med. Klin. **1932 II**, 931. — *Jakob, H.*: Zbl. Path. **78**, 121—124 (1941). — *Jendrassik*: Hereditäre Krankheiten. Handbuch der Neurologie von *Lewandowski*, Bd. 2. 1912. — *Krücke, W.*: Virchows Arch. **304**, 442 (1939); **308**, 1 (1941). — *Kuré Ken*: Die vierfache Muskelinnervation. Wien u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931. — *Kuré Ken, Takesi, Sahara, Shigio u. Okinaka*: Klin. Wschr. **1938 I**. — *Laidlaw, G. F.*: Amer. J. Path. **6**, 435 (1930). — *Letterer*: Über epitheliale und mesodermale Schleimbildung. Leipzig: S. Hirzel 1932. — *Marinesco, G.*: Revue neur. **1928 II**, 543. — *Masson*: Amer. J. Path. **8**, 389 (1932). — *Maximow*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **17**, 625 (1929). — *McKinney, R. L.*: Z. exper. Zellforsch. **9**, 14 (1929). — *Mellin, A. v.*: Dtsch. med. Wschr. **1929 I**, 493. — *Meyenburg, H. v.*: Die quergestreifte Muskulatur. *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 9/I, S. 299. — *Nageotte*: Sheathes of the peripheal nerves. Nerve degeneration and regeneration. Penfields Cytology and cellular Pathology of the nervous system, Vol. I, p. 189. New York: Paul Hoeber 1932. — *Pette*: *Bumke-Foersters* Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 497. 1936. — *Plenk, H.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **36**, 191 (1934). — *Pick, L.*: Beitr. path. Anat. **71** (1923). — *Pick u. Bielschowsky*: Z. Neur. **6** (1911). — Zbl. Path. **33**, 112 (1922 bis 1923). — *Ratzenhofer, M.*: Beitr. path. Anat. **105**, 127 (1941). — *Rieder, W.*: Dtsch. Z. Chir. **248** (1934). — *Rösle*: *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5/I. — *Virchows Arch.* **188** (1907); **291** (1933). — *Roulet u. Doljansky*: Virchows Arch. **291**, 260 (1933). — *Roussy et Cornil*: Ann. Méd. **4**, 296 (1919). — *Schaller, W.*: Arch. int. Med. **1912**, 399. — *Schaller et Newman*: Revue neur. **1935**, 529. — *Scheller*: Die Krankheiten der peripheren Nerven. Handbuch der inneren Medizin, Bd. 5, Teil II, S. 1136. — *Scherer, H. J.*: Virchows Arch. **289**, 127 (1933). — *Schmidt, M. B.*: *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 9/IV. — *Schob*: Z. Neur. **83**, 81 (1923). — *Schultze, F.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **112**, 1 (1930). — *Slauck, A.*: Pathologische Anatomie der Myopathien. *Bumke-Foersters* Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 412. — Z. Neur. **92**, 2245 (1924). — Klin. Wschr. **1928 II**; **1929 I**, 927. — *Souques et Bertrand*: Ann. Méd. **9**, 305 (1921). — Revue neur. **1**, 725 (1934). — *Souques, A.*: Ann. Méd. **19**, 484 (1916). — *Spatz, H.*: Arch. f. Psychiatr. **108**, 1 (1938). — Über die „Systematrophien“ und die *Picksche* Krankheit im Rahmen dieser Gruppe. Gegenwartsprobleme der psychiatrisch-neurologischen Forschung. Stuttgart: Ch. R. Roggenbau 1939. — *Staemmler*: Z. Neur. **164**, 179 u. 669 (1939); **166**, 529 (1939). — *Stalman, A.*: Virchows Arch. **289**, 96 (1933). — *Tarassjéwitsch, Michéjew*: Revue neur. **64**, 18 (1935). — *Virchow*: Virchows Arch. **8**, 537 (1855). — *Welte, E.*: Arch. f. Psychiatr. **109**, 649 (1939). — *Werthemann, A.*: Z. Neur. **111**, 683 (1927). — *Wohlfahrt, S. u. G.*: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **63** (1935). — *Wolf, Rubinowitz and Burchell*: Interstitial hypertrophic neuritis of *Déjerine* and *Sottas*. Bull. Neur. Inst. New York, Vol. II, Nr. 3. 1932.