

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL)

## Die myotonische Dystrophie\*

Eine intern-neurologische und bioptisch-histologische Studie

Von

FRIEDRICH ERBSLÖH

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Dezember 1960)

Die klassische Neurologie und klinische Neuropathologie haben sich in Deutschland mit großem Erfolg um die differentialdiagnostische und pathogenetische Aufklärung des Symptoms Muskelschwund bemüht (ERB; HOFFMANN; HAUPTMANN; SLAUCK u. v. a.). In den letzten Jahrzehnten ist jedoch bei uns diese durch bioptisch-histologische Spezialuntersuchungen fundierte klinisch-myologische Forschungsarbeit vernachlässigt worden. Wir verdanken wesentliche Fortschritte vor allem G. WOHLFART in Schweden, COERS u. Mitarb. in Belgien und den Arbeitskreisen um DENNY-BROWN, PEARSON u. ADAMS in den USA. Über die sogenannte myotonische Dystrophie hat nach SLAUCK (1936) G. WOHLFART 1951 seine grundlegenden histopathologischen Untersuchungsergebnisse an Hand von 19 bioptisch gesicherten Fällen und eines Sektionsfalles veröffentlicht. Seine Befunde waren die Basis für unsere Untersuchungen an 18 Kranken (13 Männern, 5 Frauen) mit myotonischer Dystrophie an den II. Medizinischen Kliniken in Düsseldorf und München, über die im folgenden zusammenfassend berichtet wird.

### I. Klinische Hinweise

Die myotonische Dystrophie (Curschmann-Steinert-Batten) nimmt schon vom klinischen Aspekt her eine Sonderstellung unter den heredo-degenerativen Muskelkrankheiten ein. Die beiden wohl auch pathogenetisch verschiedenenartigen Symptome, nämlich die *Myotonie*<sup>1</sup> einerseits und die *myogene Atrophie* andererseits, treten nur bei dieser Erkrankung kombiniert in Erscheinung. Der Muskelschwund beginnt im Gegensatz zu den typischen Formen der Erbschen Dystrophie in der Regel im Gesicht. Er kann hier ganz lokalisiert den M. orbicularis oculi

\* Herrn Prof. Dr. CARL RITTER, Hameln, dem verdienstvollen Chirurgen, Schüler von Geheimrat Prof. BIER, in Verehrung zum 90. Geburtstag, am 15.4.1961.

<sup>1</sup> Über unsere elektromyographischen Untersuchungen wird im Hinblick auf die myotonische Reaktion und den myatrophischen Prozeß zusammen mit BAEDEKER an anderer Stelle berichtet.

lange vor jeder anderen Manifestation der Erkrankung befallen. Aber auch die Halsmuskulatur, häufiger die Handmuskeln und gelegentlich — wie wir bei zwei Patienten beobachten konnten — auch die proximalen Unterschenkel- und Fußmuskeln können zuerst von dem Symptom Muskelschwund betroffen sein. Der Beginn der Myotrophien im Gesicht wird allerdings häufig von den Patienten nicht gewertet. Stattdessen geben sie meist eine Schwäche oder Myotonie-Behinderung der Hände als erstes Symptom an.

Das *Vollbild* der fortgeschrittenen myotrophischen und myotonischen Muskel-erkrankung mit *Facies myopathica* und Bevorzugung der proximalen Gliederabschnitte, verbunden mit allgemeiner Abzehrung und Dysplasie, kurz die typische „*dystrophische Jammergestalt*“ CURSCHMANNS bestand bei neun unserer Kranken (Gruppe I): Alles Männer mit hochgradiger *Hodenatrophie*, deutlichem oder fortgeschrittenem *Katarakt* und ausgeprägter *Stirnglatze* bzw. fast totaler Alopecie. Der Beginn der Erkrankung wurde in dieser Gruppe mit 17—39 Jahren (Mittel 27,6) die Krankheitsdauer mit 3—9 Jahren, einmal auch mit 17 Jahren angegeben. Die richtige Diagnose war in fünf Fällen gestellt, in vier Fällen verfehlt.

Diesem Typ verwandt, aber trotz gleichem Manifestationsalter (15—39 Jahre) und ähnlich langem Verlauf (4—9 Jahre) weniger schwer und langsamer fortschreitend ist die Myopathie bei einer *II. Gruppe*, bei denen die *Facies myopathica* gegenüber dem distalen myotrophischen Prozeß an den Gliedmaßen — ähnlich dem Bilde einer motorischen *Polyneuritis* — zurücktritt. Unter den fünf Pat. dieser Gruppe waren *drei Frauen*. Eine Abzehrung besteht nicht, wohl aber ein ausgesprochener, in einem Fall erheblich adipöser, dysplastischer Habitus mit besonders bei den Frauen stark hervortretender Neigung zu *peripheren vasomotorischen Störungen*.

Bei drei Pat. (zwei weibliche, ein männlicher) der Gruppe II waren Myotonie und sichtbare Muskelatrophie weitgehend auf die Unterschenkel beschränkt, in einem Fall (24jährig ♀) dazu noch linksbetont. Die Pat. wurde uns wegen allgemeiner Hinfälligkeit und Emboliefolgen bei *Mitralvitium* eingewiesen. Klinisch und elektrokardiographisch normaler Herzbefund.

Aus dieser Gruppe stammt auch der Fall *G. Pe.*, der wegen des relativ kurzen Verlaufs und der zwar noch beginnenden, aber klinisch doch schon distal deutlich messbaren Muskelatrophie an den Armen von mir zur *elektronenoptischen Biopsie-Untersuchung* ausgewählt wurde. Die Daten dieses Falles *G. Pe.*: 27jähriger Mann, etwas reduziert, noch keine Abzehrung (65 kg, 170,5 cm). Ausgeprägte Stirnglatze, beginnende Linsentrübung, Oligospermie I. Grades. Zeichen latenter Nebennierenrindeninsuffizienz mit Hypotonie (110/70), Herz etwas vergrößert, Steiltyp, EKG o. B. Keine Magenanamnese. Histaminrefraktäre Achylie. Zwerchfell unbeteiligt. Senkung 1/2, Elektrophorese: 56,0% Alb., 44,0% Globuline, mit 6,0%  $\alpha_1$ -, 11,0%  $\alpha_2$ -, 14,0%  $\beta$ - und nur 13 (gegenüber 18,6 normal) Rel.-%  $\gamma$ -Globulinen. Im Staub-Traugott ausgeprägte Hypoglykämieeigung in der zweiten Phase des Versuchs (bis 50 mg-%) und mangelhafter Anstieg (erste Phase) mit Maximalwert 80 mg-%. Im Schilddrüsenspeichertest mit Radiojod 131 deutlich beschleunigte Jodaufnahme von 50% beim 3 Std., 57% beim 8 und 24 Std. und 60% beim 48 Std-Wert. Die *Muskulatur* zeigt eine distale, Unterarme und Unterschenkel betreffende, diskrete Atrophie mit Extensorschwäche. Ausgeprägte myotonische Reaktionen an Händen, Armen und Zunge. Beginn der Schwäche von ca. 1 Jahr, der myotonen Störung an den Händen bei Kälte vor 4—5 Jahren. Doch schon *Facies*

myopathica. Beruf: Kraftfahrer (LKW), Hobby: Leidenschaftlicher Fußballspieler, der nach Überwindung der initialen myotonen Reaktionen im Sommer erfolgreich aktiven Wettkampfsport treibt.

Eine *III. Gruppe* von vier Pat. bot eine *faciocervikale Schwerpunktsbildung* des myopathischen Prozesses ohne auffällige Beteiligung der Extremitäten. Auch hier langsamer Verlauf, aber — in drei Fällen — früher Beginn in der Schulzeit, und sehr ausgeprägter dysplastischer Habitus mit Lipodystrophie, Lipomatosis cutis, Trichterbrust und Arachnodynkytie. In einem dieser Fälle ging eine Staroperation dem myopathischen Syndrom um 4 Jahre voraus. Einweisungsdiagnose: Parathyreoprive Tetanie mit operiertem Tetaniestar. Eine andere Pat. dieser Gruppe (38 Jahre) war hochgradig adipös und bot eine ausgeprägte Akrocyanose und Schein-anämie.

Aber nicht nur die besondere distal betonte *Topik der Myatrophien* und — davon abhängig — der charakteristische Gesamtaspekt begründet die Sonderstellung der myotonischen Dystrophie. Darüber hinaus bleibt bei diesem dominanten Erbleiden im Gegensatz zur *Dystrophia muscularis progressiva* (ERB) der myopathische Prozeß eben nicht auf die Skelet-muskulatur beschränkt. Er ergreift auch das Zwerchfell (CAUGHEY u. PACHOMOV) und führt zur myopathischen *Relaxatio diaphragmatica*.

Häufig ist in späteren Stadien auch die *Herzmuskulatur* mitbetroffen (MAAS; ZONDEK; KESCHNER u. DAVIDSON; DE WIND u. JONES; FISCH; YOSHIDA; G. DELL' ACQUA u. a.); das äußert sich in Überleitungs-störungen und vor allem einer Verzögerung des Druckanstieges in den Herzkammern (KUHN u. HOLLDACK). Wir zweifeln mit ROUQUES, SCHINDLER u. FORSTER nicht daran, daß es sich auch hierbei um ein kardial-myopathisches Syndrom handelt.

Auf die oben erwähnten, besonders bei Frauen stärker hervortretenden *peripheren vasomotorischen Störungen* und die auch bei Männern häufige *Hypotonie* sei in diesem Zusammenhang besonders aufmerksam gemacht.

Der dystrophischen Jammergestalt als dem *äußeren Aspekt* dieses Leidens mit der charakteristischen *Symptomatrias: Facies myopathica, Katarakt und Stirnglatze*, ist also auch ein komplexes *internes Krankheitsbild* zugeordnet (siehe Tab. 1).

Außer dem bekannten Regelbefund der Hodenatrophie oder doch wenigstens Hypozoospermie bzw. der Dysmenorrhoe (NADLER u. Mitarb.) hat dank der anatomischen Untersuchungen von BIELSBOWSKI, OSTER-TAG, MAAS, MERTENS und BERTHOLD, sowie der klinischen Testuntersuchungen von MARSHALL eine einfache Nebennierenrindenatrophie mit mangelhaftem oder ganz fehlendem Ansprechen auf das adreno-corticotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens neuerdings an Interesse gewonnen. Die Tab. 2 enthält die Ergebnisse von solchen Belastungstests mit ACTH bei zwei Brüdern unserer Beobachtungs-serie (Gruppe III). Gerade an diesen Beispielen wird weiter unten gezeigt, daß wir solche internen Befunde nicht nur klinisch und therapeutisch, sondern vor allem auch bei der Erörterung pathogenetischer Fragen

schr viel mehr als bisher berücksichtigen müssen. Das gilt auch für zwei weitere interne Befunde, auf die wir aufmerksam machen möchten:

1. Die regelhaft anzutreffende *Anacidität des Magensaftes*, die gelegentlich mit schweren Eiweiß- und Fettresorptionsstörungen vergesellschaftet ist (Koch, TAUBERT u. WACHTEL) und wohl auch zu symptomatischen gastrischen polyneuritischen Symptomen (MAAS), ja selbst zu

Tabelle 1. Häufigkeit der wichtigsten internen Befunde bei der myotonischen Dystrophie  
(Nach 18 eigenen Fällen)

Genitale Unterfunktion (fortgeschritten 55%)	100%
Anacidität des Magensaftes (histaminrefraktär 55%)	90%
Gammaglobulinverminderung im Serum	70%
Relative Nebennierenrindeninsuffizienz	70%
Hypotone Kreislaufauflage	70%
Herzbeteiligung	60%
Zwerchfellbeteiligung	60%

Tabelle 2<sup>1</sup>. Nachweis der primären Nebennierenrindeninsuffizienz mittels Bestimmung der Urinausscheidung an 17-Ketosteroiden (a) und 17-Hydroxy-Corticosteroïden (b)/  
24 Std vor und nach dreitägiger ACTH-Belastung

	Ausgangswert	Nach 1× 20 IE	2× 20 IE	3× 20 IE ACTH
I. Normalwerte (mg)				
(a)	9,16	11,78	14,63	16,0
(b)	19,5	34,4	48,42	49,8
II. Fall 16 (R. Sch.)				
(a 1)	6,18	3,6	6,98	5,11
(a 2)	4,7	3,56	6,51	4,87
(b 1)	12,1	10,56	18,2	12,2
(b 2)	12,1	7,32	19,2	12,7
III. Fall 17 (W. Sch.)				
(a 1)	5,55	4,82	4,41	11,4
(a 2)	5,4	5,08	4,37	9,54
(b 1)	10,32	11,82	8,53	21,1
(b 2)	10,63	7,2	11,6	23,7

<sup>1</sup> (Die Bestimmungen wurden durch Doz. Dr. K. SCHWARZ an unserer Klinik durchgeführt.)

einer diskreten Hinterstrangdegeneration (STEINERT) führen kann. Sie war in allen Fällen der Gruppe I, also beim Vollbild der myotonischen Dystrophie vorhanden. Bei einem dieser Patienten (37jähriger Mann mit 5jähriger Krankheitsdauer) bestand ein äußerst schmerhaftes, unangenehmes *Burning-feet-Syndrom* mit fehlenden ASR.

2. Die schon von ZINNEMANN u. ROTSTEIN, KUHN u. WEICKER sowie ESS u. SCHIFFER beschriebene relative und absolute *Verminderung der*

*Gamma-Globuline im Serum.* Diese Defektproteinämie konnten wir in 70% unserer Untersuchungen nachweisen (siehe Tab.1). Sie geht nur in einigen Fällen mit einer verstärkten Infektanfälligkeit einher (Antikörpermangelsyndrom).

## II. Nosologische und ätiologische Hinweise

Von dem im ersten Abschnitt entworfenen, die äußereren und inneren Krankheitszeichen umfassenden Gesamtaspekt der myotonischen Dystrophie her leuchtet es ohne weiteres ein, daß dieser heredodegenerativen Allgemeinerkrankung keine auf den „Privatchemismus“ der Skelettmuskulatur beschränkte angeborene Strukturstoffwechselanomalie zu grunde liegen kann. Hier muß vielmehr eine basale Bildungs- bzw. Regenerationsstörung eines im Körper viel weiter verbreiteten speziellen Proteinbausteines als Ursache gefordert werden, die eben nicht nur an der Skelettmuskulatur ihre abiotrophen Organstörungen hinterläßt.

Damit wäre die myotonische Dystrophie unter die angeborenen Störungen der molekularen Synthese im Sinne von HSLA zu rechnen. Gegenüber dieser neueren ätiologischen und nosologischen Auffassung (ERBSLÖH u. SIOLI 1953; ERBSLÖH 1958; WALDENSTRÖM 1959; STICH 1960) haben ältere Ansichten über die myotonische Dystrophie als Troponeurose (CURSCHMANN) oder als pluriglanduläre (NAEGELI) oder hypophysär-diencephale Systemaffektion (KRAUSE; HARLOG-JÄGER) ihre Berechtigung verloren. Für den Morphologen, der sich vor allem an die bioptisch leicht zugänglichen histologischen Muskelbefunde halten muß, waren diese Hypothesen schon immer pathogenetisch unbrauchbar. Die begründete Annahme eines prinzipiell chemisch lokalisierbaren Defektes bei der Bildung und Regeneration spezieller Proteinbausteine dagegen gibt uns nunmehr die Möglichkeit, die feingeweblichen Veränderungen unter der Frage nach dem Ort und der Art der ursprünglichen chemischen Mißbildung und der auf ihr basierenden pathologischen Organprozesse zunächst einmal an der Muskelzelle zu überprüfen.

## III. Biopisch-histologische Untersuchungsergebnisse

Unserem zusammengefaßten Bericht liegen einmalige und mehrfache Muskelexcisionen von 14 Patienten mit myotonischer Dystrophie zugrunde, die im eigenen histologischen Laboratorium bearbeitet wurden. In zehn Fällen (13 Biopsien) wurden die excidierten Muskelstückchen (ca.  $1/2 \text{ cm}^3$ ) nach Formolfixierung in Methyl-Methacrylat und Polyäthylenglykol nach dem Verfahren von v. HIRSCH u. BOELLAARD in der Modifikation von DIETEL eingebettet und meist in 5  $\mu$  dicken Schnitten histologisch aufgearbeitet. Die übrigen Biopsiestückchen wurden in Paraffin eingebettet. Färbungen: van Gieson, Hämatoxylin-Eosin, pH-gestufte Methylenblaufärbung (siehe ERBSLÖH u. KLÄRNER 1953), kombinierte Zell- und Markscheidenfärbung nach KLÜVER u. BARRERA<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Herrn Dr. W. DIETEL und Fräulein U. BREUER (Med. techn. Ass.) sei für ihre Mitarbeit auch hier herzlich gedankt.

Zum Vergleich wurden aus meiner Sammlung über 30 Fälle von Dystrophia muscularis progressiva (ERB) und über 15 Fälle von exogener Muskelparenchym-erkrankung bei Lupus erythematodes visceralis und bei Dermatomyositis neben einschlägigen Fällen mit neurogenen Muskelatrophien herangezogen (siehe Dissertation von W. DIETEL 1960).

WOHLFART hat bekanntlich schon 1951 im Gegensatz zu der noch heute weitverbreiteten Ansicht von der histopathologischen Gleichartigkeit der einfachen Erbschen Muskeldystrophie und der myotonischen Dystrophie die histopathologischen Besonderheiten der myotonischen Dystrophie herausgearbeitet. Es sind dies vor allem: Die successive *Fibrillendestruktion* in den Muskelfasern und die *geringe Neigung* des atrofischen Muskelgewebes zum *myosklerotischen Umbau*. Wir müssen von diesen beiden, auch nach unseren Untersuchungsbefunden charakteristischen histopathologischen Besonderheiten der myotonischen Dystrophie ausgehen, weil sie es uns erlauben, die Frage nach dem Ort und der Art des Prozesses in der Muskulatur zu beantworten.

### 1. Myofibrillenschwund

In der Frühphase der Myopathie, nach unseren Erfahrungen auch in klinisch und sogar elektromyographisch noch normalen Muskeln fanden wir in Übereinstimmung mit den meisten Autoren lediglich eine auffällige Unregelmäßigkeit der Muskelfaserquerschnitte mit hoher Variabilität des Faserdurchmessers und Bildung zentraler Kerne und Kernreihen (Abb. 1 a)<sup>1</sup>. Erst in der Hauptphase nach WOHLFART kommt es dann zur „Myofibrillendestruktion“ mit entsprechender Verkleinerung des Faserdurchmessers, also zur Atrophie (siehe Abb. 1 b und c). Dabei ist aber der Prozeß nicht nur von Muskelgruppe zu Muskelgruppe, sondern auch von Muskelbündel zu Muskelbündel innerhalb desselben Muskels ganz verschieden weit fortgeschritten. Selbst im mikroskopischen Bereich trifft man deshalb in einem Blickfeld häufig auf Muskelfaserbündel, die ganz verschiedene Stadien des Prozesses erkennen lassen. So ist z. B. in Abb. 1 das uncharakteristische Vorstadium im rechten Muskelbündel (a), der atrophisierende Prozeß im linken unteren Muskelbündel anzutreffen (b), während im oberen, topographisch am weitesten oberflächlich gelegenen Muskelfaserbündel bereits eine fortgeschrittene Muskelatrophie mit leichter Myosklerose zu erkennen ist.

Die *Fibrillendestruktion* im Sinne von WOHLFART als charakteristischer Befund der Hauptphase der myotonischen Dystrophie (Abb. 2 a) scheint sich auf den ersten Blick nicht von der Fibrillendestruktion und der Faserauflösung zu unterscheiden, die wir z. B. beim Lupus

<sup>1</sup> Die Mikrophotographien wurden von mir im Photolabor der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, München (Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ) aufgenommen und von Fr. SCHÄDE hergestellt. Für dieses freundliche Entgegenkommen zu danken, ist mir eine angenehme Pflicht.

erythematodes visceralis oder der Dermatomyositis als Ausdruck einer primären Parenchymalalteration im Muskel finden können (vgl. Abb. 2 b). Daher wird bei der myotonischen Dystrophie auch immer wieder fälschlich von einem „myositischen“ Gewebsbild gesprochen.

Erst bei Schnittdicken von unter  $5\text{ }\mu$  und entsprechend sorgfältiger Technik stellt sich die Muskelfaserveränderung bei der myo-

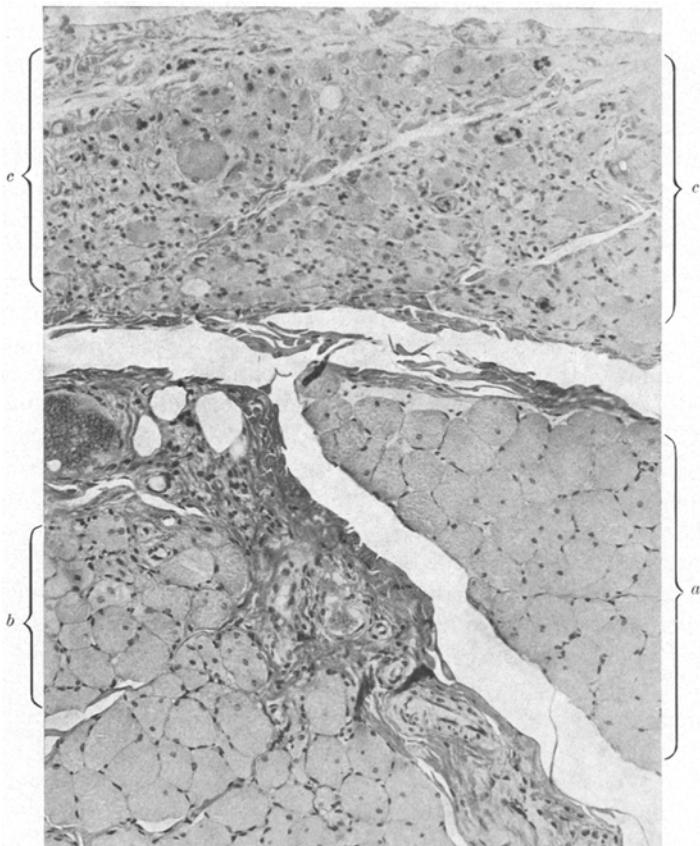


Abb. 1. Verschiedene Stadien des atrophisierenden Prozesses am Muskel bei der myotonischen Dystrophie. *a* Uncharakteristisches myopathisches Vorstadium; *b* Beginnende Faseratrophie; *c* Fortgeschrittenes Faseratrophie. (Fall 14, A. Me., Biopsie a. d. Ext. carpi uln. li. — Häm. van Gieson, Vergrößerung ca. 185fach)

tonischen Dystrophie aber doch als etwas Besonderes dar, nämlich als einfacher, teils randständiger, teils mittelständiger, teils *disseminierter Fibrillenschwund* (Abb. 3), der von der Fibrillendestruktion oder gar der Myolyse und Myonekrose bei den genannten Autoaggressionskrankheiten deutlich verschieden ist. Auf Längsschnitten wird

der Unterschied zwischen der Myofibrillendestruktion bei den genannten erworbenen Myopathien (Abb. 4 b) und der *einfachen Rarefizierung der Myofibrillen* bei der sogenannten myotonischen Dystrophie (Abb. 4 a)

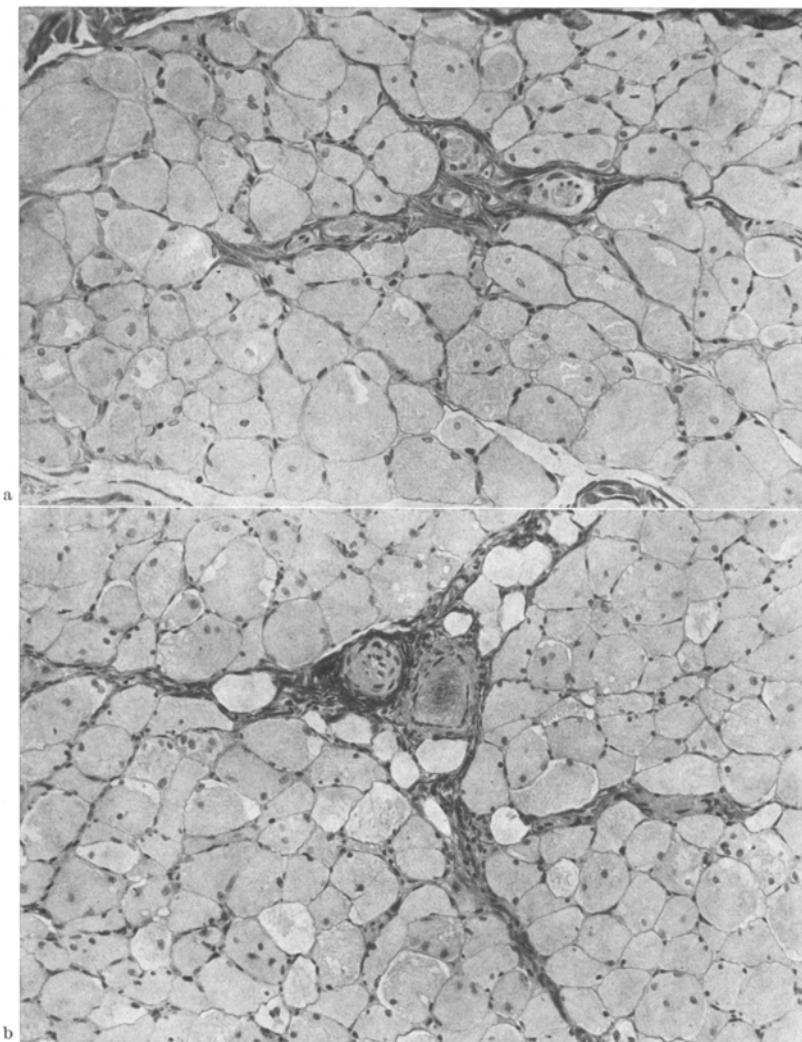


Abb. 2. Muskelfaserdegeneration a bei der heredodegenerativen myotonischen Dystrophie, im Vergleich b zur erworbenen Lupus erythematoses visceralis-Myopathie. (a Fall 14, wie Abb. 1; b Fall M. Ke. Nr. 31/60 der Sammlung. — Häm. van Gieson, Vergr. ca. 150fach)

noch deutlicher. Dabei kann die Rarefizierung disseminiert den ganzen Querschnitt der Muskelfaser betreffen (Abb. 4 a) oder aber vom Rand her zentralwärts fortschreiten (Abb. 5 a), schließlich im Faserzentrum

beginnen (Abb. 5b). Der elektive Myofibrillenschwund beginnt dabei gern in der Nachbarschaft der aktivierten und auch vermehrten subsarcolemnalen oder eben bereits zentralwärts verlagerten Muskelparenchymkerne (Abb. 4a, 5a und b).

Ist schließlich die Muskelzelle auf diese Weise von ihrer contractilen Substanz als spezifischem Strukturelement entblößt, so bleibt ein plasma- und kernreicher, oft vielfach gewundener Zellschlauch zurück (siehe

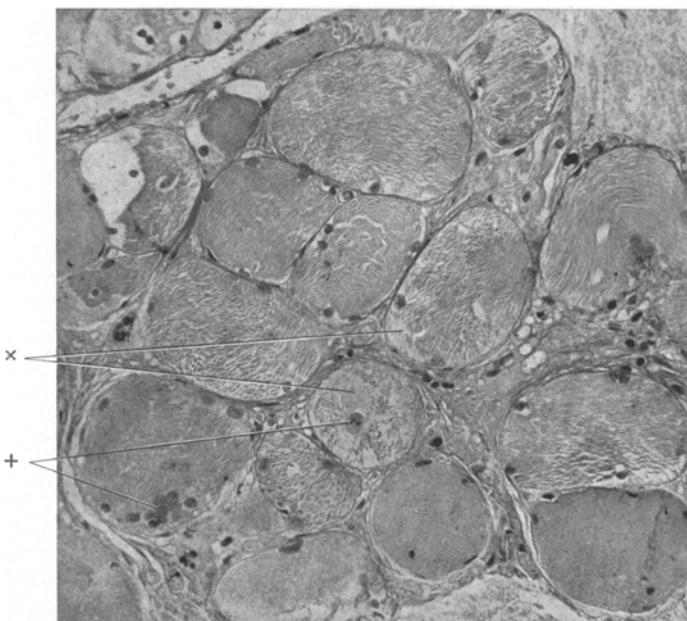


Abb. 3. Fibrillenschwund (x) bei myotonischer Dystrophie mit Aktivierung und Vermehrung der Muskelzellkerne (+) (Querschnitt). (Fall 12 M. Du., Biopsie a. d. Ext. carpi uln. re.—Ham. van Gieson, Vergrößerung ca. 400fach)

Abb. 4a rechts und 5b unten). Sowohl in den Bereich des partiellen Fibrillenschwundes als auch besonders in den persistierenden leeren und atrophenischen Muskelzellen sind die Parenchymkerne hochaktiv, mit zwei oder drei Nucleolen und einem perinukleären basophilen Hof nucleinsäurereichen Materials. Es setzt also schon sehr frühzeitig eine celluläre Regeneration ein mit entsprechender Kernaktivierung, wie wir sie zwar auch nach exogenen Muskelschädigungen regelmäßig sehen, nur daß die besonders frühzeitige und lebhafte Regenerationstendenz bei der myotonischen Dystrophie im Hinblick auf die Differenzierung und Erneuerung der spezifischen contractilen Substanz vergeblich bleibt.

Diese Befunde lassen *Schlüsse* auf den Ort und die Art des Prozesses an der Skelettmuskulatur bei der Curschmann-Steinert-Battenschen

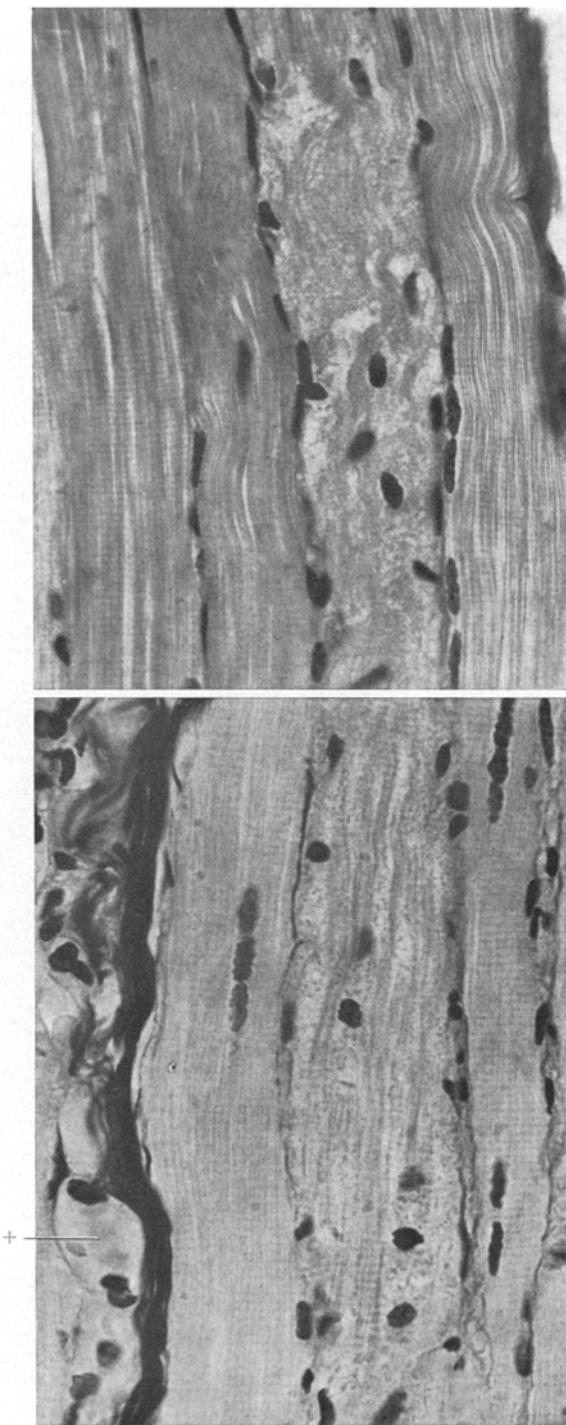


Abb. 4. a Myofibrillenschwund bei der heredodegenerativen myotonischen Dystrophie im Vergleich zur b Myofibrillendegeneration bei der erworbenen Lupuserythematoses-Myopathie (Längsschnitt). Bei (+) fibrillenlose Muskelzellschläuche (a Fall 15, E. He., Biopsie aus dem Ext. carpi uln. li.; b Fall M. Ke. Nr. 31/60 der Sammlung — Hüm. van Gieson, Vergötzung ca. 500fach)

Krankheit zu: Es handelt sich um einen *atrophisierenden Prozeß durch elektiven Schwund der Myofibrillen*. Dabei scheint der Defekt primär die Bildung und entsprechend auch den physiologischen Ersatz von Bausteinen für die contractile Substanz der Muskelzelle zu betreffen.

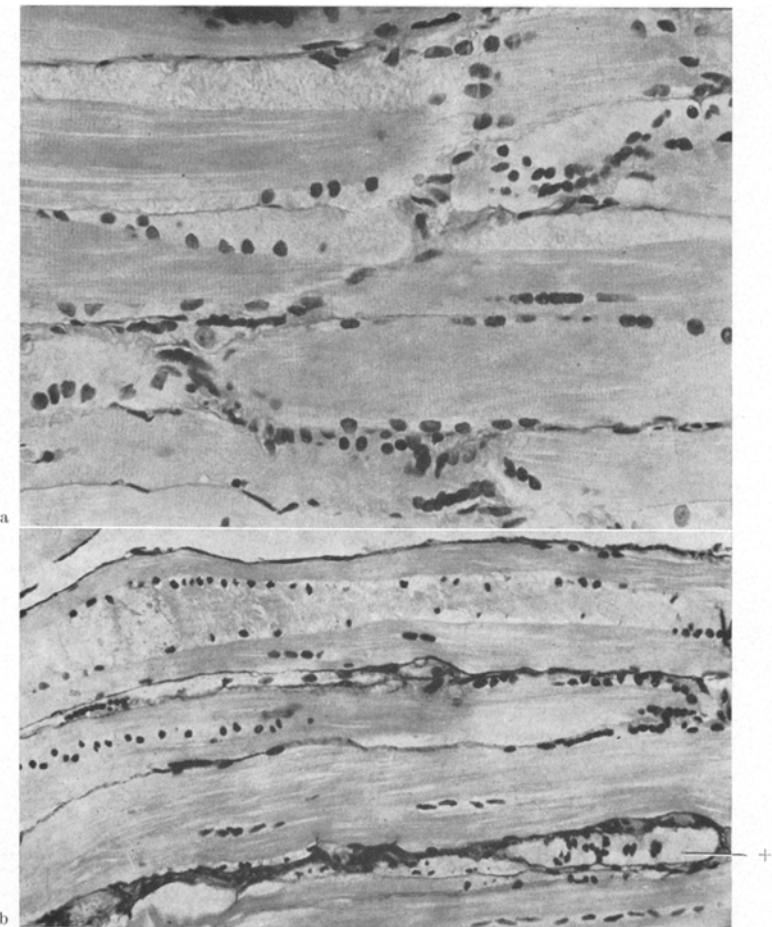


Abb. 5. Lokaler Myofibrillenschwund bei der myotonischen Dystrophie a randständig (Fall 10 K. Ba. Biopsie aus dem M. tib. ant.), b in der Muskelfasermitte (Fall 9 S. Mo., Biopsie aus dem M. tib. ant. li.). Man beachte die Lage der Kernreihen an der Grenze zwischen intakter und aufgelöster contractiler Substanz. Bei (+) fibrillenlose Muskelzellschlüche. (Häm.-Eosin, ca. 250 fach)

Weitere Details dieses Myofibrillenschwundes konnten WECHSLER und HAGER mit Hilfe des Elektronenmikroskops an Biopsiematerial des von uns als besonders geeignet ausgewählten Falles G. Pe. der Gruppe II unserer Serie beobachten (siehe S. 649). Sie werden in der folgenden Arbeit darüber berichtet.

## 2. Myogene Atrophie und Gewebsumbau

Schon im Frühstadium der Erkrankung, also in der Phase der unregelmäßigen Parenchymstruktur mit zentralen Kernen nach WOHLFART, in der klinisch die Muskelsymptome noch latent sind, trifft man gelegentlich auf gehäufte Einzelfasernekrosen und -degenerationen (Abb. 6). Dabei handelt es sich um einen unspezifisch-myopathischen Befund, wie wir ihn bei vielen Muskelerkrankungen aus äußeren und inneren Ursachen kennen (ERBSLÖH u. DIETEL; ERBSLÖH 1960, 1, 2). Nach unseren Erfahrungen aus der menschlichen, bioptisch gewonnenen Muskelhistopathologie, die durch experimentelle Untersuchungen von VAN LINGE gestützt werden, kann schon eine anhaltende mechanische Überlastung des Muskels neben der so erzielbaren Faserhypertrophie zu derartigen unspezifisch-myopathischen Veränderungen führen. Besonders häufig sieht man sie aber bei schweren Allgemeinerkrankungen (ZENKER), besonders aber beim Lupus erythematoses visceralis, bei bestimmten Fällen von Myasthenie (COERS u. WOOLF), bei der Bronchialcarcinom-Myopathie und bei endokrinen Krankheitsbildern (ERBSLÖH 1960, 1). MÜLLER u. KUGELBERG haben in Ergänzung älterer Befunde von MARBURG derartige myopathisch-unspezifische Veränderungen beim Morbus Cushing nachgewiesen, wir sahen sie auch beim Morbus Addison. Auch die Abbildung 6 stammt von einem der beiden Brüder (Fall 17), bei denen eine am Muskel noch beginnende myotonische Dystrophie bereits mit einer ausgeprägten relativen Nebenniereninsuffizienz einherging (siehe Tab. 2). Wir haben den Eindruck, daß besonders der M. quadriceps femoris zu solchen unspezifisch-exogenen oder sekundär-myopathischen Einzelfaserschäden neigt. Diese führen zu mehr oder weniger lebhaften mesenchymalen cellulären Abräumreaktionen und können, wie bei jeder anderen Myopathie, lokale Skleroseherde hinterlassen. Bei der myotonischen Dystrophie tritt allerdings die symptomatische, sekundäre Myopathie mit interstitiellen Reaktionen auf den Muskelfaserzerfall in der Regel in den Hintergrund.

Demgegenüber ist die Überlagerung des endogenen primär-degenerativen Prozesses durch derartige sekundär-myopathische, zum partiellen oder totalen Einzelfaseruntergang führende Parenchymschäden bei der Erbschen Muskeldystrophie, vor allem bei der infantilen, zur Generalisation neigenden Form, ein weitverbreiteter Regelbefund. Entsprechend ergeben sich aus dieser Überlagerung oft große differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der bioptisch-histologischen Abgrenzung der heredodegenerativen Muskeldystrophie zur erworbenen Polymyositis chronica. In beiden Fällen resultiert auf Grund des myopathischen Parenchymzerfalls und der ihm folgenden interstitiellen Reaktion schließlich ein sklerotischer oder ein sklerotisch-lipomatöser Umbau des Muskelgewebes. Einem solchen narbigen Endzustand kann man oft seine Herkunft nicht mehr ansehen (ERBSLÖH 1960, 1; DIETEL).

Schon eine relativ wenig fortgeschrittene Dystrophia muscularis progressiva Erb führt, wie wir 1953/54 eingehend dargestellt haben, zum

sklerotischen Umbau, der manchmal sogar als Läppchenumbau in Erscheinung tritt. Die sogenannte myotonische Dystrophie lässt demgegenüber einen solchen myosklerotischen Umbau bis hinein in die ausgesprochenen Spätstadien weit fortgeschritten Atrophie und praktischer Entparenchymisierung des Muskels meist vermissen. Lediglich in den oben erwähnten, sekundär-myopathisch geschädigten Gebieten kommt es zu einer interstitiellen Bindegewebsvermehrung geringen Grades. Selbst

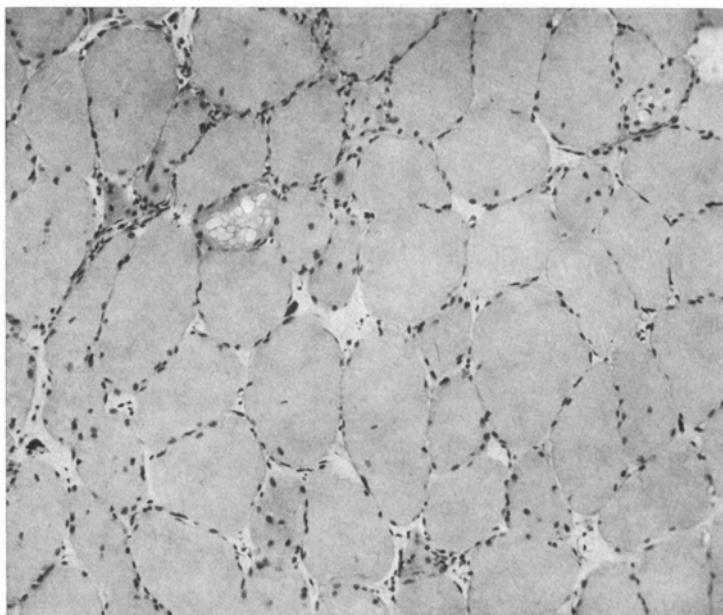


Abb. 6. Uncharakteristisches Vorstadium mit unspezifisch-myopathischen Einzelfaserdegenerationen (Fall Nr. 17, W. Schö. Biopsie a. d. li. M. tib. ant., Häm. van Gieson, ca. 200fach)

bei fortgeschrittener Atrophie kann aber auch jede Sklerosierung fehlen (siehe Abb. 7).

Fragen wir nach den *Ursachen der geringen Sklerosetendenz* bei der sogenannten myotonischen Dystrophie, so liegt nach unseren oben dargestellten Befunden ein Zusammenhang mit der relativ geringen Neigung zu sekundär-myopathischen Muskelfaserschäden nahe. In typischen Fällen steht eben der primäre atrophisierende, durch elektiven Fibrillenschwund charakterisierte Prozeß im Vordergrund, der offenbar jahrelang lediglich zur Faseratrophie, nicht aber zur Auslöschung der atrophenischen Muskelzellen führt (Abb. 7). Erst wenn es hierzu kommt, in den hochgradig und langjährig atrophenischen Muskeln also eine Entparenchymisierung erfolgt ist, findet man auch histologisch als unspezifisches Endstadium den lipomatös-myosklerotischen Umbau, wobei aber die Sklerosetendenz

auch dann noch gegenüber der infantilen Dystrophia muscularis progressiva (Erb) nur gering ist.

Unsere histologischen Untersuchungen bei ausgedehnten Atrophien haben uns nun darauf geführt, daß bei der myotonischen Dystrophie in dem einfach atrophischen Bereich (siehe Abb. 7, 8), nicht aber in Zonen des endgültigen myosklerotisch-lipomatösen Umbaus, die capilläre Durchblutung vollständig erhalten bleibt. Auch die größeren Gefäße in der Nach-

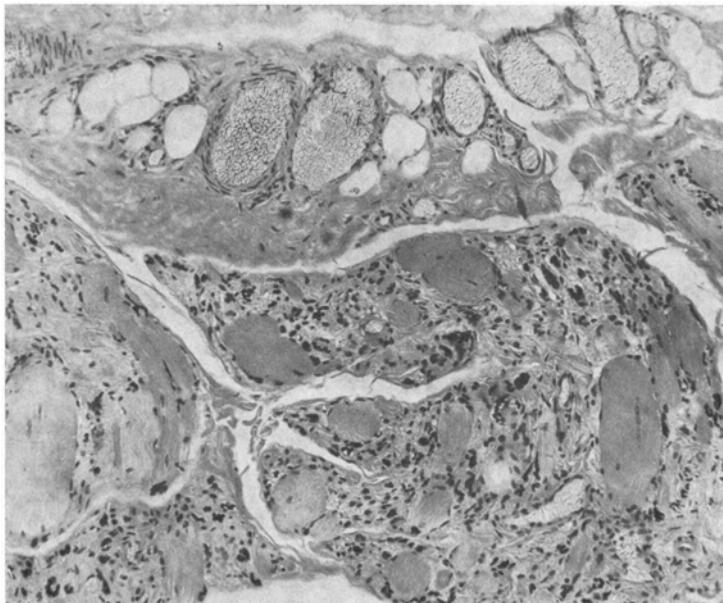


Abb. 7. Fortgeschrittenatrophisierender Prozeß der Skelettmuskulatur bei der myotonischen Dystrophie (Querschnitt). Man beachte: 1. Das Fehlen des lipomatös-sklerotischen Umbaues im hochgradig atrophischen Bereich, 2. das Persistieren einzelner hypertrophischer Fasern entsprechend dem gleichartigen Verhalten bei neurogener und bei Inaktivitäts-Atrophie des Muskels und 3. die starke Vascularisation im atrophischen Bereich und seiner Umgebung. (Fall 13 G. Pe., Hämatox-Eosin; Vergrößerung ca. 120fach). Vom gleichen Gewebsbereich stammt die Probeentnahme zur elektronenmikroskopischen Untersuchung (siehe die folgende Arbeit von WECHSLER u. HAGER)

barschaft hochgradig atrophischer Muskelfaserbündel sind stark erweitert und geschlängelt, so daß angiomaartige Querschnittsbilder entstehen können (siehe Abb. 7). Dementsprechend fehlen hier auch die bei der Erbschen Muskeldystrophie regelmäßig in fortgeschrittenen Stadien anzutreffenden sekundären Intimaproliferationen und arteriellen und capillären Gefäßverschlüsse, welche die Vernarbung bei der progressiven Muskeldystrophie fördern und viel stärker in Erscheinung treten lassen als bei der myotonischen Dystrophie. Die ausgezeichnete Vascularisation der atrophischen Muskelfaserbündel läßt sich besonders gut mit der kombinierten Zell- und Markscheidenfärbung nach KLÜVER u. BARRERA darstellen, bei der die

Erythrocyten leuchtend blau und besonders kontrastreich hervortreten (siehe Abb. 8).

Die geringe Skleroseneigung in dem vom atrophisierenden Prozeß betroffenen Muskelgewebe geht also mit einer guten Erhaltung der Gefäßversorgung und offensichtlich auch optimaler Durchblutung parallel. Es liegt nahe, anzunehmen, daß die auch in atrophischen Muskeln noch

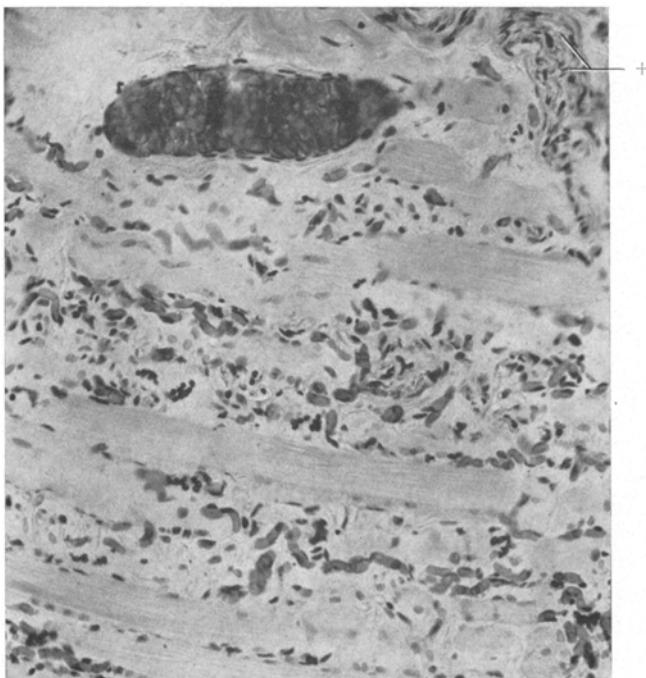


Abb. 8. Persistierendes Capillar- und übriges Gefäßnetz im Bereich der atrophischen Faserbündel (Längsschnitt). (Fall 13, G. Pe., Klüver-Barrera-Färbung mit elektiver Erythrocytendarstellung. Bei (+) intaktes markscheidenhaltiges Nervenästchen; Vergrößerung ca. 200fach)

nachweisbare myotone Reaktion als Erregbarkeitssteigerung der Muskelzelle jenes besondere „funktionelle“ Moment darstellt, das bei der myotonischen Dystrophie im Gegensatz zur einfachen Erbschen Muskeldystrophie die Muskeldurchblutung und -vascularisation so lange unversehrt aufrecht erhält.

#### IV. Therapeutische Hinweise

Ergeben sich aus unseren klinischen Beobachtungen und histopathologischen Befunden therapeutische Konsequenzen? Die *Substitutionsbehandlung* der internen Organsyndrome darf in keinem Falle vernachlässigt werden. Das bedeutet Magensaftsubstitution zur Vermeidung sekundärer Mangelerscheinungen und Avitaminosen, Gammaglobulin-

gaben bei Infekten und Verabfolgung von peripheren Kreislaufmitteln bei vasomotorischen und hypotonen Störungen. Testosterongaben sind als Substitutionstherapie bei der myotonischen Dystrophie höchstens in Spätstadien indiziert, da der Hodenatrophie in der Regel eine primäre tubuläre Degeneration zugrunde liegt (MARSHALL). Doch kommt dem *Testosteron und seinen Derivaten* als hochwirksamen *myotropen Hormonen* (EISENBERG u. GORDAN) für die Behandlung des myatrophischen Prozesses größte Bedeutung zu. Wir haben die symptomatischen Therapieversuche der Muskeldystrophie mit Vitamin E, Glykokoll und verschiedenen Aminosäuren nach entsprechenden Vergleichsuntersuchungen mit den anabolen Steroidhormonen — die größten Erfahrungen haben wir mit Durabolin (Organon) — weitgehend verlassen. Unter einer Dauertherapie mit diesen anabolen und eben „myotropen“, d. h. die Bildung der contractilen Proteinsubstanzen im Muskelfördernden Hormonen fühlen sich auch die Patienten mit myotonischer Dystrophie subjektiv am wohlsten und sind objektiv am leistungsfähigsten. Diese Dauertherapie ist auch experimentell gut fundiert. Am Modell der heredodegenerativen Muskeldystrophie der Mäuse wurde eine eindeutige Verlängerung der Überlebenszeit unter 17 $\alpha$ -äthyl-19 nortestosteron beobachtet (DOWBEN).

Die in 70% der Fälle nachweisbare, primäre relative Nebennierenrindeninsuffizienz könnte eine Substitution mit *Nebennierenrindenhormonen* nahelegen. Die hierzu notwendigen sehr geringen Dosen haben aber nach unseren Erfahrungen keinen Effekt auf die Myopathie. Wichtig ist es aber, daß Patienten mit im ACTH-Test nachgewiesener, ausgesprochen geringer oder gar fehlender Funktionsreserve der Nebennierenrinde immer Cortison bei sich führen, damit sie die bei starken körperlichen Belastungen, schweren Infekten etc. vorkommenden, akuten krisenhaften Nebennieren-Insuffizienzen durch Gaben von 50—150 mg Cortison beherrschen können.

Eine hochdosierte Cortison- oder Prednisolon-Dauertherapie, die bei der Myotonia congenita versucht werden darf (LIVERSEDGE u. NEWMAN; LEYBURN u. WALTON), ist bei Fällen von myotonischer Dystrophie mit primärer Nebennierenrindenschwäche wegen der Gefahr einer cortisonbedingten, zusätzlichen sekundären Nebenniereninsuffizienz kontraindiziert. Fehlt eine primäre Nebennierenbeteiligung und überwiegt die Myotonie über die Muskeldystrophie, so sind Versuche, den allerdings auf die Dauer der Behandlung beschränkten, günstigen Effekt hoher Cortisondosen auf die Myotonie im Sinne einer symptomatischen Therapie auszunützen, wohl statthaft. Eine Cortisondauerbehandlung scheint uns aber auch in diesen besonders gelagerten Fällen problematisch, weil die contractile Substanz der Skelettmuskulatur — wie übrigens auch der Herz- und Uterusmuskulatur — unter der katabolen Wirkung der Glucocorticoide im Verhältnis zur Muskelmasse abnimmt, die primäre Bildungs-

und Regenerationsstörung der Myofibrillen bei der myotonischen Dystrophie also noch verstärkt werden könnte. Die bei oberflächlicher Betrachtung überraschende Ähnlichkeit zwischen dem einfachen Fibrillenschwund bei der myotonischen Dystrophie und der Fibrillendestruktion bei vielen Polymyositiden (vgl. Abb. 2) berechtigt umso weniger zu therapeutischen Analogieschlüssen, als selbst nach funktionell erfolgreicher Cortisonbehandlung der polymyositischen Lähmungen elektromyographisch das myopathische Erregungsbild persistiert und bioptisch-histologisch eine Verkleinerung des mittleren Muskelfaserdurchmessers, also eine einfache Atrophie nachzuweisen ist. Darüber hinaus scheint die Cortison-Dauerbehandlung auch eine Verminderung der Kernaktivität und damit der Regenerationsfreudigkeit der erkrankten Muskelfasern bewirken zu können. Diese Bedenken gegen eine Dauertherapie der myotonischen Dystrophie mit Corticoiden werden verstärkt durch die neueren Myopathiebefunde von MÜLLER u. KUGELBERG beim Morbus Cushing und die klinischen Erfahrungen über zunehmende Muskelschwäche bei Patienten mit langwährender hochdosierter Cortisonbehandlung (LUKENS).

### Zusammenfassung

Bei der myotonischen Dystrophie findet sich außer der Myopathie der Skelettmuskulatur, des Zwerchfells und des Herzmuskels auch ein komplexes *internes Syndrom* infolge weiterer atrophisierender Organprozesse. Von den internen Befunden bei 18 Patienten (13 Männer, 5 Frauen) wird besonders auf die relative und absolute Gamma-Globulinverminderung (70%), die primäre relative Nebennierenrinden-Insuffizienz (70%) und auf die regelhafte Achlorhydrie des Magensaftes hingewiesen (90% der Fälle). Die internen Organstörungen nehmen Einfluß auf das klinische und histopathologische Bild der Muskelaffektion und können außerdem sekundäre Krankheitserscheinungen (z. B. Herzinsuffizienz, Ödem, Infektanfälligkeit, gastogene Polyneuritis) nach sich ziehen.

Auf Grund der Primärmanifestation der Erkrankung an mehreren Organen wird angenommen, daß die myotonische Dystrophie durch eine *genbedingte chemische Mißbildung* eines nicht allein für die contractile Substanz der Skelettmuskulatur notwendigen, sondern viel weiter verbreiteten Proteinbausteines verursacht wird.

Die *histologischen Untersuchungsbefunde* von 17 Muskelbiopsien bei 14 Patienten werden mitgeteilt. Danach erkrankt die Skelettmuskulatur primär neben der Myotonie an einem charakteristischen atrophisierenden Prozeß mit *elektivem Myofibrillenschwund*. Dieser ist von der Fibrillendestruktion bei erworbenen Myopathien verschieden. Der Schwund der spezifischen contractilen Substanz scheint die celluläre Vitalität der atrophischen Muskelzellen noch lange Zeit nicht nennenswert zu beeinträchtigen. Die atrophischen Muskelzellen als solche und mit ihnen die

Vascularisation der atrofischen Faserbündel bleiben trotz vollständigen Schwundes der Myofibrillen erhalten. Wohl aus diesen Gründen mündet der atrophisierende Prozeß bei der Curschmann-Steinert-Battenschen Krankheit wenn überhaupt, dann erst so spät in das unspezifische Endstadium jeder Muskelatrophie ein, nämlich den lipomatös-sklerotischen Umbau. Elektiver Myofibrillenschwund bei hoher Kernaktivität und geringe Tendenz zum sekundär-myopathischen Faserzerfall sowie zum myosklerotischen Umbau des Muskelgewebes ergeben im Sinne von WOHLFART das charakteristische, ja pathognomonische histopathologische Gesamtbild der Muskelatrophien bei der myotonischen Dystrophie.

Die *therapeutischen Konsequenzen* der klinisch-internen Organbefunde und der histologischen Muskelveränderungen werden gezogen. Dabei wird besonders zur Steroidbehandlung der myotonischen Dystrophie Stellung genommen.

### Literatur

- ADAMS, R. D., D. DENNY-BROWN and C. M. PEARSON: Disease of Muscle. A Study in Pathology, p. 248 ff. Paul B. Hoeber, Inc., Medic. Book Dep. of Harpers & Brothers, New York 1953.
- BATTEN, F. E., and H. P. GIBB: Myotonia atrophica. Brain **32**, 187 (1909).
- BERTHOLD, H.: Zur pathologischen Anatomie der Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert). Dtsch. Z. Nervenheilk. **178**, 394 (1958).
- BIELSCHEWSKY, M., O. MAAS u. B. OSTERTAG: Über Dystrophia myotonica (Myotonie atrophique) Vol. Jubilare Marinesco, S. 71ff. (1933).
- CAUGHEY, J. E., and N. PACHOMOV: The Diaphragm in Dystrophia myotonica. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **22**, 311 (1959).
- COERS, C., and A. L. WOOLF: The Innervation of muscle, a biopsy study, Blackwell Scientific Publications. Oxford 1959.
- CURSCHMANN, H.: Über familiäre atrophische Myotonie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **45**, 161 (1912).
- CURSCHMANN, H.: Muskeldystrophien in Handbuch der Neurologie, S. 431 ff. Hrsg. von BUMKE und FOERSTER. Berlin: Springer 1936.
- DELL'AQUA, G.: Distrofia Miotonica. Arch. Pat. Clin. med. **29**, 243 (1959).
- DIETEL, W.: Über die Differentialdiagnose des lipomatös-sklerotischen Umbaus der Skelettmuskulatur. Inaug. Diss. München 1960.
- DOWBEN, R. M.: Prolonged survival of dystrophic mice treated with 17 ethyl-19 nortestosterone. Nature (Lond.) **184** (suppl. 25), 1966 (1959).
- ERB, W.: Juvenile Form der progressiven Muskelatrophie. Naturforschervers. Freiburg 1883. Mendels Neurol. Zbl. **1883**, 452.
- ERB, W.: Über die juvenile Form der Muskelatrophie und ihre Beziehungen zur sogen. Pseudohypertrophy der Muskeln. Dtsch. Arch. klin. Med. **34**, 467 (1884).
- ERB, W.: Dystrophia muscularis progressiva. Klinische und pathologisch-anatomische Studien. Dtsch. Z. Nervenheilk. **1**, 13, 173 (1891).
- ERBSLÖH, F.: Histo- und biochemische Befunde bei dystrophischen Myopathien. Dtsch. Z. Nervenheilk. **173**, 503 (1955).
- ERBSLÖH, F.: Myotonia dystrophica (CURSCHMANN-STEINERT) in BODECHTELS Lehrbuch der Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, S. 736. Stuttgart: G. Thieme 1958.

- ERBSLÖH, F.: (1) Die Histopathologie des fortschreitenden Muskelschwundes. Neuro-pathologentgg. Tübingen 1960. Ref.: Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **158**, 272 (1960).
- ERBSLÖH, F.: (2) Die Curschmann-Steinert-Battensche Krankheit, ein atrophisierender Prozeß der Skelettmuskulatur. Neurologenkongreß Zürich 1960. Ref.: Zbl. ges. Neurol. Psychiat. (im Druck).
- ERBSLÖH, F., u. G. SIOLI: Dystrophische Myopathien und endokrine Störungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **171**, 83 (1953).
- ERBSLÖH, F., u. P. KLÄRNER: Vergleichende klinische, bioptische und biochemische Untersuchungen bei chronischen Myopathien. Klin. Wschr. **1953**, 1059.
- ERBSLÖH, F., u. W. DIETEL: Die Bedeutung der Muskelbiopsie bei den sogen. Kollagenosen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1959**, 371.
- ESS, H., u. K. H. SCHIFFER: Zur Bedeutung des Serum-Eiweißbildes in der Symptomatologie der myotonischen Dystrophien. Ärztl. Wschr. **14**, 917 (1959).
- FISCH, CH.: The Heart in Dystrophia myotonica. Amer. Heart J. **41**, 525 (1951).
- HARLOG-JÄGER, W. A. DE: Clinical and pathological Findings in a Case of Dystrophia myotonica. A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. **66**, 178 (1951).
- HAUPTMANN, A.: Die atrophische Myotonie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **55**, 53 (1916).
- HAUPTMANN, A.: Grundlage, Stellung und Symptomatologie der Myotonen Dystrophie (früher „atrophische Myotonie“). Dtsch. Z. Nervenheilk. **63**, 206 (1919).
- HIRSCH, TH. VON, u. J. W. BOELLAARD: Methacrylsäureester als Einbettungsmittel in der Histologie. Z. wiss. Mikr. **64**, 24 (1958).
- HOFFMANN, J.: Ein Fall von Thomsenscher Krankheit, kompliziert durch Neuritis multiplex. Dtsch. Z. Nervenheilk. **9**, 272 (1896).
- HSIA, D. Y.: Inborn Errors of metabolism. Chicago: Year Book Publ. 1959.
- KESCHNER, M., and C. DAVIDSON: Dystrophia myotonica: A clinicopathologic Study. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **30**, 1259 (1933).
- KOCH, E., M. TAUBERT u. H. J. WACHTEL: Symptomatologie und Erbgang der myotonischen Dystrophie. Medizinische **40**, 1421 (1956).
- KLÜVER, H., and E. BARRERA: Kombinierte Zell- und Markscheidenfärbung. J. Neuropath. exp. Neurol. **12**, 400 (1953).
- KRAUSE, F.: Über den hypophysären Ursprung der myotonischen Dystrophie. Dtsch. Arch. klin. Med. **192**, 245 (1944).
- KRAUSE, F., u. H. ELLENBECK: Seltene Symptome bei der myotonischen Dystrophie. Dtsch. Arch. klin. Med. **169**, 223 (1930).
- KUHN, E., u. K. HOLLDACK: Untersuchungen am Herzen bei myotonischer Dystrophie. Nervenarzt **26**, 334 (1955).
- KUHN, E., u. H. WEICKER: Serumproteine und Lipide bei myotonischer Dystrophie. Schweiz. med. Wschr. **87**, 460 (1957).
- LEYBURN, P., and J. N. WALTON: Treatment of Myotonia. Brain **82**, 81 (1959).
- LINGE, B. VAN: Experimentele Spierhypertrofie bij de rat. Dissertation Groningen 1959.
- LIVERSEDGE, L. A., and M. J. D. NEWMAN: The Treatment of Myotonia. Brain **79**, 395 (1956).
- LUKENS, F. D. W.: Medical Uses of Cortisone. New York, Toronto: Blakiston 1954.
- MAAS, O.: Disturbances of sensibility in Dystrophia myotonica. Brain **61**, 449 (1938).
- MAAS, O., u. H. ZONDECK: Untersuchungsbefund zu einem Fall von Dystrophia myotonica. Z. ges. Neurol. Psychiat. **59**, 322 (1920).
- MARBURG, O.: Arbeiten aus dem neurologischen Institut der Wiener Universität **35**, 143 (1933).
- MARSHALL, J.: Observation on endocrine function in Dystrophia Myotonica. Brain **82**, 221 (1958).

- MERTENS, H. G., u. H. NOWAKOWSKI: Die endokrinen Drüsen bei den Myotonien. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **172**, 128 (1954).
- MERTENS, H. G., u. R. GRÜTTNER: Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der Myotonien unter besonderer Berücksichtigung des Elektrolythaushaltes. *Klin. Wschr.* **1955**, 593.
- MÜLLER, R., and E. KUGELBERG: Myopathy in Cushings Syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **22**, 314 (1959).
- NADLER, S., W. A. STEIGER, M. TROMALLETI and T. M. DURANT: Dystrophia myotonica, with special reference to endocrine function (Klinefelters Syndrome). *J. clin. Endocr.* **10**, 630 (1950).
- NÄGELI, O.: Über Myotonia atrophica, speziell über die Symptome und die Pathogenese der Krankheit nach 22 eigenen Fällen. *Münch. med. Wschr.* **1917**, II, 1631.
- OSTERTAG, B.: Neurologische Erbkrankheiten (Anatomischer Teil). In: *Körperliche Erbkrankheiten*, hrsg. von ECKHARDT, E., u. B. OSTERTAG. Leipzig 1940.
- ROUQUÈS, L.: La myotonie atrophique. Thèse de Paris 1931. (Maladie de Steinert)
- SCHINDLER, J., u. R. FORSTER: Elektrokardiogrammbefunde bei Dystrophia myotonica: Dystrophia cordis myotonica. *Cardiologica (Basel)* **19**, 18 (1951).
- SLAUCK, A.: Beiträge zur Kenntnis der Muskelpathologie. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* **71**, 352 (1921).
- SLAUCK, A.: Pathologische Anatomie der Myopathien. In: *BUMKE und FOERSTERS Handbuch der Neurologie*, Bd. 16, S. 412ff. Berlin: Springer 1936.
- STEINERT, H.: Myopathologische Beiträge: I. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwundes der Myotoniker. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **37**, 58 (1909).
- WALDENSTRÖM, J.: Genetische Kontrolle der Eiweiß-Synthese. 9. Colloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie, Mosbach 1958. In: *Chemie der Genetik*. S. 156ff. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1959.
- WIND, L. T. DE, and R. JONES: Cardiovascular observations in dystrophia myotonica. *Amer. med. Ass. Bull.* **144**, 299 (1950).
- WOHLFART, G.: Dystrophia myotonica and myotonia congenita: Histopathological studies with special references to change in muscles. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **10**, 109 (1951).
- WOHLFAHET, S., and G. WOHLFART: Mikroskopische Untersuchungen an progressiven Muskelatrophien. *Acta med. scand. Suppl.* **63**, 1 (1935).
- WRAGE, ILSE, u. H. G. MERTENS: Zur pathologischen Anatomie und Pathophysiologie der endokrinen Organe bei dystrophischer Myotonie. *Frankf. Z. Path.* **66**, 376 (1955).
- YOSHIDA, T.: Über die Myokardveränderung bei der progressiven Muskeldystrophie. *Acta med. Nagasakiensa* **2**, 19 (1940); ref.: *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **80**, 123 (1943).
- ZENKER, F. A.: Über die Veränderungen der willkürlichen Muskeln beim Typhus abdominalis. Monographie. Leipzig: Vogel 1864.
- ZINNEMANN, H. H., and J. ROTSTEIN: A Study of Gamma Globulins in Dystrophia myotonica. *J. Lab. clin. Med.* **47**, 907 (1956).

Prof. Dr. F. ERBSLÖH,  
II. Medizinische Klinik der Universität, München 15, Ziemssenstr. 1