

Zur Klinik und Pathologie verschiedener Formen der myatrophischen Lateralsklerose

SHIGEMITSU NISHIGAKI

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
(Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie)

Eingegangen am 1. April 1969

Different Forms of Myatrophic Lateral Sclerosis

Summary. Eighteen cases of MLS were investigated both clinically and pathologically. On the basis of the clinical and anatomical findings three forms were identified.

1. The classical form: It is the most frequent and shows the longest clinical course. The upper motor neuron shows the most severe pathological changes. The degree of pyramidal tract degeneration is greater than in the other two forms. The involvement of the corticospinal pathways can be traced upwards at higher levels. On the basis of these morphological findings this form should be called the central type of MLS.

2. The bulbar form: It is the second most frequent form and there is a shorter life expectancy than in the first form. The nuclei of the cranial nerves are most severely affected. The degeneration of the pyramidal tracts is not as severe as in the classical form.

3. The pseudopolyneuritic form: The clinical course is often atypical, always shorter than in the other two forms. The disease is characterized by a particularly severe involvement of the motor neurons of the anterior horns, whereas the pyramidal tract degeneration is less conspicuous. The pseudopolyneuritic as well as the bulbar form should be called the peripheral type of MLS.

Key-Words: Myatrophic Lateral Sclerosis.

Zusammenfassung. 18 Fälle der MLS wurden klinisch und neuropathologisch untersucht. Aufgrund der klinischen und pathomorphologischen Besonderheiten wurden 3 Gruppen unterschieden:

1. Die gewöhnliche Form: Sie ist am häufigsten und zeigt den längsten klinischen Verlauf. Pathologisch ist das erste motorische Neuron am stärksten betroffen, die Pyramidenbahn ist stärker als bei den beiden anderen Formen degeneriert. Die Degeneration ist weiter als bei den anderen Typen zentralwärts zu verfolgen. Diese Form muß pathomorphologisch als zentraler Typ bezeichnet werden.

2. Die bulbäre Form: Sie ist die zweithäufigste und zeigt eine geringere Lebenserwartung als der erste Typ. Pathologisch sind die Hirnnervenkerne am schwersten betroffen. Die Pyramidenbahn-Degeneration ist nicht so stark wie bei der gewöhnlichen Form.

3. Die pseudo-polyneuritische Form: Sie zeigt die kürzeste Krankheitsdauer. Der klinische Verlauf ist oft atypisch. Pathologisch wird die Erkrankung charak-

terisiert durch besonders starken Befall der motorischen Vorderhornzellen, während die Pyramidenbahn-Degeneration nicht so ausgeprägt ist. Die pseudo-polyneuritische und die bulbäre Form sind beide als peripherer Typ zu bezeichnen.

Schlüsselwörter: Myatrophische Lateralsklerose.

Das klinische und pathologisch-anatomische Problem der myatrophischen Lateralsklerose (MLS) ist schon häufig diskutiert worden. Neuerlich ist man geneigt, bei der MLS verschiedene klinische Verlaufsformen zu unterscheiden (Hemmer; Bonduelle; Poeck), und die Beziehungen zwischen dem klinischen Syndrom und den patho-morphologischen Veränderungen zu untersuchen. Die Frage, von welcher Stelle der zweigliedrigen Neuronenkette des motorischen Systems der Prozeß ausgeht, ist auch bis heute noch nicht eindeutig zu beantworten. In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die klinische Symptomatik und die pathomorphologischen Veränderungen am Nervensystem in 18 Fällen zu korrelieren.

Material und Methodik

Gehirn und Rückenmark wurden in 18 Fällen von MLS untersucht, klinische Symptomatik und Verlauf wurden anhand der Krankenblätter eingehend studiert. In einigen Fällen waren ausführliche Krankengeschichten nicht mehr verfügbar, und wir mußten uns mit Auszügen begnügen. Zu histologischen Untersuchungen wurden aus folgenden Regionen Schnitte angefertigt: vordere Zentralwindung, innere Kapsel, Mittelhirn, Brücke, Medulla oblongata und Rückenmark in mehreren Höhen. Diese Schnitte wurden, wenn nötig, durch Präparate aus anderen Regionen des ZNS ergänzt. Es wurden verschiedene Färbungen zur Darstellung der Zellen, der Markscheiden, der Faser glia und von Fett angewandt.

Klinische Untersuchung

Hemmer (1951) unterscheidet nach den initialen Krankheitsbildern 5 Typen der MLS. Die beiden Typen III und V von Hemmer sind jedoch sehr selten und lassen sich gegenüber anderen Typen nicht immer mit Sicherheit abgrenzen. Die französische Schule (Bonduelle; Bouyngnes) unterscheidet 3 Verlaufstypen bei der MLS. Ich konnte aufgrund eigener katamnestischer Verlaufuntersuchungen bei 43 Fällen mich der Auffassung der französischen Schule bezüglich der Differenzierung der Krankheitsverläufe anschließen (Nishigaki, 1964):

1. La forme commune (die „gewöhnliche“ Form), à début brachial: Der Prozeß beginnt an den Unterarmen und dehnt sich später auf die unteren Extremitäten bzw. bulbären Regionen aus.

2. La forme bulbaire (die bulbäre Form), à type initial de paralysie labio-glosso-laryngée. Der Prozeß beginnt bulbär und schreitet später zu den oberen bzw. unteren Extremitäten fort.

3. La forme pseudo-polynévritique (die pseudo-polyneuritische Form), avec début aux membres inférieurs: Der Prozeß beginnt an den

unteren Extremitäten, meistens ohne Pyramidenzeichen, und erst später kommen Symptome an den oberen Extremitäten bzw. bulbäre Symptome hinzu.

Ergebnisse

Unter unseren 18 Fällen waren 13 Männer und 5 Frauen (M:F = 13:5). Das durchschnittliche Alter bei Beginn der Erkrankung betrug 53,0. Variationsbreite von 28—74 Jahren.

Entsprechend der oben gegebenen Einteilung waren die Fälle wie folgt verteilt:

1. *Die gewöhnliche Form* (Tab.1). 9 Fälle, 8 Männer und 1 Frau, Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn 51,2 (Grenzwerte 28 und 66). Durchschnittliche Krankheitsdauer 24,6 Monate (Grenzwerte 8 und 39).

Tabelle 1
Erkrankungsalter und Dauer der Krankheit bei verschiedenen Typen der MLS

Patient	Geschlecht	Erkrankungs- alter	Krankheits- dauer (Monate)
a) Die gewöhnliche Form			
T. K.	F.	60	?
K. H.	M.	45	18
A. T.	M.	59	30
E. S.	M.	56	8
E. R.	M.	54	16
A. Z.	M.	30	39
J. W.	M.	28	38
H. W.	M.	63	24
F. B.	M.	66	24
Durchschnitt		51,2 Jahre	24,6 Monate
b) Die bulbäre Form			
J. W.	M.	74	8
A. M.	F.	52	20
A. M.	M.	46	24
E. R.	F.	55	12
M. B.	M.	68	17
Durchschnitt		59,0 Jahre	16,2 Monate
c) Die pseudo-polyneuritische Form			
J. K.	F.	60 ?	
A. S.	F.	64	12
E. G.	M.	43	21
G. V.	M.	31	7
Durchschnitt		49,5 Jahre	13,3 Monate

2. *Die bulbäre Form.* 5 Fälle, 3 Männer und 2 Frauen, Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn 59,0 Jahre (Grenzwerte 46 und 74 Jahre). Durchschnittliche Krankheitsdauer 16,2 Monate (Grenzwerte 8 und 24 Monate).

3. *Die pseudo-polyneuritische Form.* 4 Fälle, 2 Männer und 2 Frauen, Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn 49,5 Jahre (Grenzwerte 31 und 64 Jahre). Durchschnittliche Krankheitsdauer 13,3 Monate (Grenzwerte 7 und 21 Monate). In dieser Gruppe war 1 Fall von einer Addison'schen Krankheit begleitet.

Pathologisch-anatomische und klinische Befunde

Aus jeder Gruppe wird ein typisches Beispiel klinisch und morphologisch dargestellt. Anschließend geben wir die Ergebnisse der Untersuchungen an den weiteren Fällen jeder Gruppe zusammengefaßt wieder.

1. Die gewöhnliche Form

a) Kasuistik

Fall 1. J. W. (SN 50/55) 31 Jahre alt. Bis zum 28. Lebensjahr unauffällig. Beginn der Erkrankung: Mai 1951 mit Gewichtsabnahme, Bedürfnis zu gehäuftem Gähnen, Schwäche in der re. Hand und Unfähigkeit sich aus der Hockstellung aufzurichten.

Juli 1951: Lebhaftige Eigenreflexe, PSR gesteigert und über der ganzen Tibia auslösbar. ASR leicht klonisch gesteigert. Angedeutet positiver Babinski und Rossolimo. Keine Sensibilitätsstörungen, geringe Herabsetzung der groben Kraft in der re. Hand, insbesondere bei der Spreizbewegung. Umfang des Unterarmes re. im oberen Drittel um 1 cm geringer als li. Seit Februar 1952 konnte der Pat. nur sitzen oder liegen, Arme konnten im Schultergelenk nur noch wenig bewegt werden. Seit Mai 1952 konnte er nicht mehr selbständig essen, Kraftlosigkeit der Hände, Sprechen kaum mehr möglich, die Zunge nur schwer bewegbar. Beim Lesen Verschwimmen der Buchstaben, keine Schluckstörungen, keine Empfindungsstörungen, häufig Krämpfe in Fingern und Waden, insbesondere bei Intentionsbewegungen der Hand oder nach Gehbewegungen. Neurologischer Aufnahmebefund im August 1952: Adduktionshaltung der Arme vor dem Körper. Kopf und Hals nach vornüber gebeugt. Beide Arme und Schulterpartien atrophisch. Zunge vielfältig gekerbt, ständig von fibrillären Zuckungen bewegt. Hochgradige Einschränkung der Bewegungen der oberen Extremitäten, freie Beweglichkeit der unteren Extremitäten. Hochgradige Atrophie beider Arme und Hände, starker Schwund des Musculus deltoideus, ebenso der Musculi supra- und infraspinatus. Ständige fibrilläre Zuckungen der atrophischen Muskelgruppen. Gehbewegungen nur im Gestell möglich, zunehmende Verschlechterung im Juli 1954, gehäufte dyspnoische und apnoische Zustände. Exitus 3 Jahre nach Beginn der Erkrankung an kompletter Atemlähmung.

Makroskopischer Befund

Deutliche Verschmälerung der zentralen Windungen, re. stärker als li., welche durch klaffende Furchen von den angrenzenden Windungen abgetrennt werden. Normal weites Ventrikelsystem. Bei Querschnitten durch den Hirnstamm ist eine

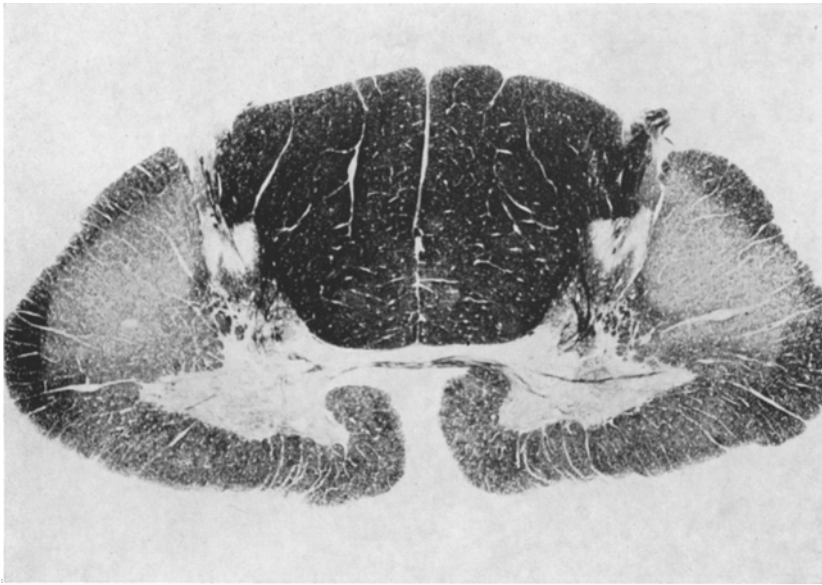


Abb.1. SN. 50/55, gewöhnliche Form. Markscheidenfärbung. Cervicalregion. Typische Pyramidenseitenstrang-Degeneration. Starker Kontrast gegenüber den tief-schwarz gefärbten Hintersträngen

Verschmälerung der Fasciculi pyramidales gut erkennbar. Grau-gelbe Verfärbung der Areale der Pyramiden-Seitenstrangbahnen sowohl im Hals- und Brustmark als auch in der Lendenregion. Angedeutete Verschmächtigung im Bereich des re. Vorderhorns in der oberen Halsmarkregion.

Mikroskopischer Befund

Präzentralregion. Fast vollständiger Ausfall der Betzschen Riesenzellen. Mäßige Rarefizierung der übrigen Nervenzellen der 5. Schicht. Innerhalb der 3. Schicht mittelgradige Nervenzellminderung. Normale Beschaffenheit des Markes, kein Fettabbau feststellbar.

Innere Kapsel. Sowohl in den Markscheidenbildern als auch in den Fettfärbungen ist keine patholog. Veränderung feststellbar, keine Vermehrung der Faser-glia.

Hirnschenkel. Mittelgradiger Fettabbau im mittleren Drittel des Hirnschenkels. Diskrete Lichtung der Markscheiden in dieser Region mit mäßiger Gliazellvermehrung.

Brücke und Medulla oblongata. Hochgradiger Nervenzellausfall im Hypoglossuskern beiderseits. Guter Erhaltungszustand des Nucleus intercalatus, Nucleus paramedianus und des Nucleus ambiguus sowie des Rollerschen und des visceromotorischen Vagus-kernes. Übrige sensible Kerne o.B. Ausgeprägte Lichtung der Pyramidenbahn-Areale, sowohl in der Brücke als auch in der Medulla oblongata, in diesen Regionen finden sich eine Vermehrung der Gliakerne sowie Fettabbau im Gewebe.

Rückenmark. Scharf abgegrenzte Entmarkung der Pyramidenseitenstränge von Cervical- bis zum Lumbalmark reichend (Abb.1). Entmarkung der Pyramiden-

vorderstränge im Cervical- und Thorakalmark, in der Lumbalregion nur gering ausgeprägt und unscharf. Starker fettiger Abbau in den Pyramiden-Seitensträngen in allen Höhen des Rückenmarkes, geringgradig auch in den Pyramiden-Vordersträngen der Cervical- und Thorakalregion. Erhebliche Reduktion der motorischen Vorderhornzellen in allen untersuchten Höhen des Rückenmarkes, in den Cervicalsegmenten am stärksten; hier sind die motorischen Vorderhornzellen fast vollständig verschwunden, die vorhandenen zeigen starke regressive Veränderungen. In der Thorakalregion und im Lumbo-Sacralbereich noch einzelne erhaltene motorische Vorderhornzellen. Der größte Teil der Zellen ist verändert im Sinne von Zellblähung, Chromatolyse oder Schrumpfung u. a. In den entmarkten Seiten- und Vorderstrangbahnen stärkere Faservermehrung. Die Zellen der übrigen grauen Regionen des Rückenmarkes (Seitenhörner, intermediäre Zone, Zellen der Clarke'schen Säule) ohne nennenswerte Zellveränderungen.

b) Zusammenfassung der Befunde

Mit Ausnahme eines Falles sind bei allen 9 Fällen dieses Verlaufstypes die großen Ganglienzellen der 5. Schicht in der vorderen Zentralregion größtenteils ausgefallen. Auch die übrigen Nervenzellen der 5. Schicht sowie die Ganglienzellen der 3. Schicht zeigen eine mittelgradige Rarefizierung sowie regressive Veränderungen. Bei allen 9 Fällen dieser Gruppe sind ausgeprägte Entmarkungen der Pyramidenbahn feststellbar. Die entmarkten Bezirke sind gegenüber den anderen auf- und absteigenden Bahnen scharf abgegrenzt. Die Degeneration der Pyramidenbahnen ist bei dieser Gruppe stärker als bei den beiden anderen Gruppen ausgeprägt (Abb. 2). Bei 2 Fällen ist die vollständige Entmarkung der Pyramidenbahn von der Hirnrinde bis zum Rückenmark, in 2 Beobachtungen von der inneren Kapsel bis zum Rückenmark, in 3 Fällen vom Hirnschenkel abwärts und in 1 Fall von der Medulla oblongata ab nachweisbar. Bei dem letzten Fall konnten die Veränderungen nur im Bereich des Rückenmarkes, jedoch in allen Höhen nachgewiesen werden. Die Ausfälle der Vorderstrang-Areale der Pyramidenbahn waren in 5 Fällen ausgeprägt, die übrigen auf- und absteigenden Bahnen des Rückenmarkes waren bei allen Fällen unauffällig. Unter den motorischen Hirnnervenkernen waren die Hypoglossuskern am stärksten geschädigt. Ein weitgehender Nervenzelluntergang konnte dort in 7 Fällen registriert werden. Neben dem starken Befall des Hypoglossuskerns waren auch in anderen motorischen Hirnnervenkernen deutliche Nervenzellveränderungen erkennbar. In allen Höhen des Rückenmarkes waren die vorderen motorischen Ganglienzellen reduziert. Bei allen Fällen waren die übrigen Zellelemente des Rückenmarkes völlig intakt. Für die „gewöhnliche“ Form ist als charakteristisch anzusehen: Starker Nervenzelluntergang in der motorischen Hirnrinde mit hochgradiger Pyramidenbahn-Degeneration, hingegen sind die Zelldegeneration und der Ausfall der zweiten motorischen Neuronen, z. B. der motorischen Zellen der Vorderhörner und die Zellen der motorischen Hirnnerven

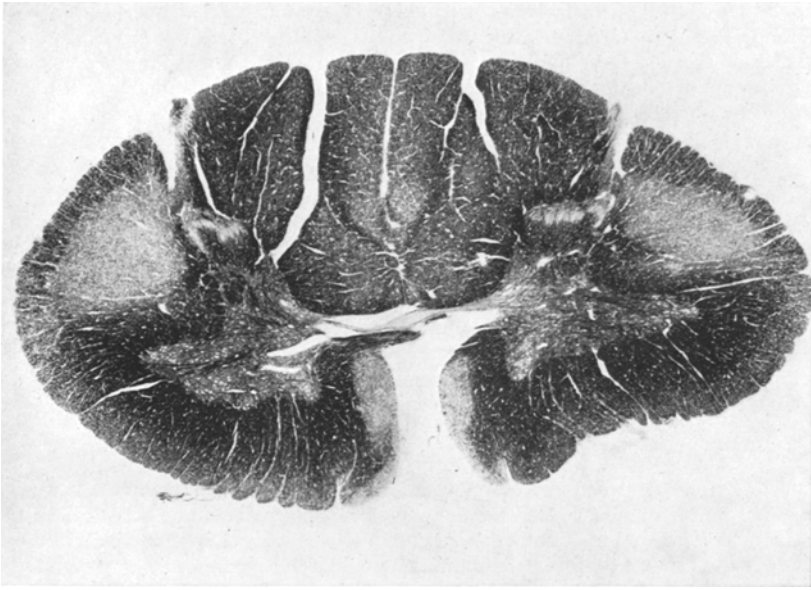


Abb.2. SN. 381/67, gewöhnliche Form. Markscheidenfärbung. Cervicalregion. Pyramidenseiten- und Vorderstrang-Degeneration

relativ leicht. Bei der gewöhnlichen Form ist demnach das erste motorische Neuron erheblich stärker betroffen als das zweite.

2. Die bulbäre Form

a) Kasuistik

Fall 2. E. R. ♀ (SN 173/62), 56 Jahre alt. Mai 1960 Enucleation des re. Auges wegen eines Hornhautgeschwürs. 1961 Klagen über behinderte Nasenatmung sowie nasale Sprache. Nasen-Septumoperation. Die Spracherschwerung nahm jedoch zu. Zeitweilig Schluckbeschwerden, später trat Schwäche in den Händen auf, so daß sie ihre Arbeit als Küchenhilfe nicht mehr ausführen konnte. Das Gehen war unbehindert. Aufnahme in einer Heil- und Pflegeanstalt. Bei der Aufnahme 1961 stark reduzierter AZ. Neurologischer Befund: Fortgeschrittene Lippenatrophie, die Labiallaute können nur unvollständig geformt werden. Das Aufblasen der Wangen ist mangelhaft und insuffizient. Deutliches Fascikulieren der Zunge und wurmförmige Zuckungen, keine Atrophie der Zungenschleimhaut. Unvollständige Anhebung des weichen Gaumens, nasale Sprache im Sinne einer Rhinolalia aperta. Sonst keine Ausfälle an den Hirnnerven. Deutliche Atrophie der kurzen Handmuskeln, besonders li., bevorzugt im Bereich des Hypothenar, des Adductor pollicis und der bedeckenden Weichteile des Daumenballens. Auch die Musculi interossei sind atrophisch. Geringe Atrophie der Unterarmstreckgruppe. Gesteigerte Reflexe an den Armen, Trömmner li. positiv, geringe Tonuserhöhung des re. Beines, PSR gesteigert, Pyramidenzeichen an beiden Beinen. Der Gang nicht

wesentlich gestört. Liquorbefund normal. Der Zustand blieb im wesentlichen unverändert. Neigung zu Bronchitiden bei Unfähigkeit einer intensiven Expektoration. 1962 zunehmende Verschlechterung. Sprache kaum mehr verständlich. Mittelschwere Spastik der Beine, zunehmende Kachexie, erschwerte Atmung, Nahrungsaufnahme durch Schluckstörungen sehr erschwert. Exitus letalis März 1962.

Makroskopischer Befund

Ausgeprägte Verschmälерung der vorderen und hinteren zentralen Windungen bds., bevorzugt an der Mantelkante, während die Mediantteile weniger befallen sind. Verschmächtigung und gelbliche Verfärbung des re. Nervus opticus. Geringgradige Erweiterung der Seitenventrikel. Hirnschenkel mäßig verschmälert. Die Pyramidenbahn-Areale in Höhe der Medulla oblongata unauffällig. Auf zahlreichen Querschnitten in verschiedenen Höhen des Rückenmarkes ist mit bloßem Auge keine pathologische Veränderung feststellbar, insbesondere zeigen die Pyramiden-seiten- und -vorderstrang-Bahnen keine erkennbaren Alterationen. Die graue Schmetterlingsfigur hebt sich deutlich von der Umgebung ab.

Mikroskopischer Befund

Im Bereich der vorderen Zentralwindung Rarefizierung der Betzschen Riesenzellen. Einige verbliebene Zellen zeigen Veränderungen im Sinne einer primären Reizung, andere sind frei von pathologischen Veränderungen. Lebhaft pericelluläre Wucherung von Mikro- und Satellitenzellen um einzelne Nervenzellen.

Innere Kapsel. Weder im Markscheidenbild noch bei Fett- und Gliafärbung pathologische Veränderungen erkennbar.

Hirnschenkel. Keine sicheren Entmarkungen. In den Fettfärbungen jedoch ist eine geringfügige Fetteinlagerung im Gewebe im mittleren Drittel des linksseitigen Hirnschenkels feststellbar. Eine Gliafaservermehrung liegt nicht vor.

Brücke und Medulla oblongata. Stärkste Veränderungen im Bereich der Hypoglossuskern bds. Der größte Teil der Zellen ist ausgefallen, die verbliebenen zeigen starke Veränderungen im Sinne von Schrumpfung, Zellblähung mit randständigen Kernen, Chromatolyse und pyknotische Veränderung der Kerne. Deutliche Gliazellvermehrung im Bereich der Kerne des Hypoglossus (Abb. 3). Umschriebene Gliaknötchenbildungen und vereinzelt Neuronophagien. Neben den Hypoglossuskernen zeigt der Nucleus ambiguus einen hochgradigen Zellausfall, hier sind kaum intakte Nervenzellen erkennbar. Mittelgradiger Zellausfall im dorsalen Vaguskern. Mäßige diffuse Gliazellvermehrung im Bereich bd. Kerne. Keine nennenswerte Markscheidenlichtung der Pyramidenbahn-Areale. In Fettschnitten jedoch deutliche Fettabbauprodukte. Leichte Gliazellvermehrung in den Pyramidenbahn-Arealen der Medulla oblongata.

Rückenmark. In allen Höhen des Rückenmarkes starker Ausfall der motorischen Vorderhornzellen, wobei bevorzugt die medial liegenden Zellgruppen ausgefallen sind. Starke regressive Veränderungen der verbliebenen Nervenzellen sowie entsprechende Gliareaktion. Während in der Cervical-, Thorakal- und Lumbalregion keine sicheren Entmarkungen oder stärkere Marklichtungen erkennbar sind, zeigt die Fettfärbung eine auffallend starke fettige Einlagerung in den Pyramiden-seitenstrang-Arealen der untersuchten Segmente mit Betonung einer Seite. Keine Gliafaservermehrung.

b) Zusammenfassung der Befunde

In 4 Fällen wurde eine deutliche Verminderung der Betzschen Riesenzellen festgestellt. Ein Teil der verbliebenen Zellen zeigte pathologische

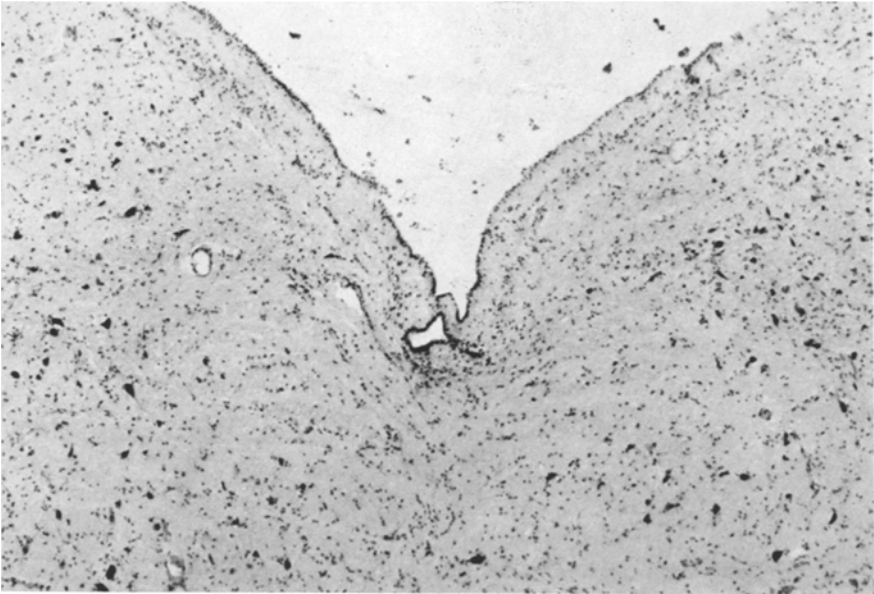


Abb.3. SN. 173/62, bulbäre Form. Färbung nach Nissl. Medulla oblongata. Vollständige Degeneration der Hypoglossuskern

Veränderungen, z. B. Zellblähung mit randständigen Kernen, Chromatolyse und Nervenzellschrumpfung. Zelldegenerationen und Zellausfälle in der 3. und 5. Rindenschicht der vorderen Zentralregion mit reichlicher Gliazellvermehrung. Bei allen Fällen war die Entmarkung, wenn vorhanden, sehr diskret, während Veränderungen im Sinne von fettigem Abbau sich in allen 4 Fällen nachweisen ließen. In 2 Fällen waren die Veränderungen von der Hirnrinde bis zum Rückenmark zu verfolgen. In 1 Fall reichten die Veränderungen von der inneren Kapsel bis zum Rückenmark, in einem weiteren Fall begannen die Veränderungen erst am Hirnschenkel, der letzte Fall hatte erkennbare Veränderungen erst von der Brücke an abwärts. Auffallend ist in diesen Fällen die noch sehr geringe Entmarkung der Pyramidenbahnen. Bei 2 Fällen waren keine sicheren Markveränderungen feststellbar, erst bei Hinzuziehung der Fettfärbungen konnten Degenerationszeichen erkannt werden. Auch in 3 weiteren Fällen war der fettige Abbau viel stärker ausgeprägt als die Veränderungen in Markscheidenbildern vermuten ließen. Im Bereich der motorischen Hirnnervenkerne war der Nucleus hypoglossus in allen Fällen am stärksten betroffen, dann folgte der Nucleus ambiguus. Darüber hinaus war in 4 Fällen ausgeprägter Nervenzellausfall in dem dorsalen Vagus Kern feststellbar. Im Bereich des Rückenmarkes

stand der hochgradige Ausfall der motorischen Vorderhornzellen im Vordergrund der pathologischen Veränderungen. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei der bulbären Form der myatrophischen Lateralsklerose das 2. motorische Neuron am stärksten geschädigt wird.

3. Die pseudo-polyneuritische Form

a) Kasuistik

Fall 3. G. V. ♀ (SN 343/56), 32 Jahre. Seit Februar 1956 zunehmende Schwäche im li. Bein. Zunächst waren Fuß und Unterschenkel betroffen, später Übergreifen der Schwäche auf den Oberschenkel, so daß schließlich das Laufen nur bei durchgestrecktem Knie möglich war. Neurologisch fanden sich außer einer angedeuteten Facialisschwäche re. anfänglich keine Ausfallserscheinungen an den Hirnnerven. Lebhaftige Eigenreflexe an bd. Armen. PSR und ASR re. lebhafter, dagegen li. deutlich abgeschwächt, ASR li. nicht auslösbar. Der Umfang des li. Beines gegenüber re. in verschiedenen Höhen um ca. 4 cm geringer. Schlaffe Lähmung des ganzen li. Beines sowie partiell der Becken- und Gesäßmuskulatur. Hypästhesie an der Außenseite des li. Unterschenkels für Berührung, Schmerz und Temperatur. Tiefensensibilität intakt. Es traten bald hohe Temperaturen auf. Entzündliche Liquorveränderungen. Behandlung mit hohen Dosen Antibiotica, allmählicher Rückgang der Temperaturen und der Liquorveränderungen. Trotz Besserung der akuten Erscheinungen schritt der spinale Prozeß weiter fort. Die Lähmungen griffen auf das re. Bein über. PSR nicht mehr auslösbar. Sensibilitätsstörungen in handtellergrößerem Bezirk oberhalb der Patella, auch am re. Oberschenkel. 4 Tage vor dem Tod (September 1956) Auftreten von Anfällen mit kurzdauerndem Nachlassen der Atemtätigkeit, verbunden mit Angstzuständen, meistens beim Einschlafen. Pat. wurde zunehmend unruhig, ängstlich, häufige Atemnot. Klinisch Verdacht auf Phreniculuslähmung. Exitus letalis bei zentraler Atemlähmung.

Makroskopischer Befund

Trübung der weichen Häute an der Konvexität, vorwiegend fronto-parietal. Leichte Trübung der Meningen über den basalen Cisternen. Das Ventrikelsystem ist geringfügig eingengt. Im Bereich des Marklagers bd. Hemisphären keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Livide Verfärbung der Rinde. Im Bereich des Kleinhirns, der Brücke und Medulla oblongata kein makroskopisch sichtbarer Befund. Auch in verschiedenen Höhen des Rückenmarkes ist mit bloßem Auge keine sichere pathologische Veränderung feststellbar, die graue Schmetterlingsfigur tritt nur schwach hervor.

Mikroskopischer Befund

Die Meningen sind vorwiegend in der Parietalregion bindegewebig verdickt. Im Bereich der Zentral- und Parietalregion finden sich innerhalb der Meningen stellenweise mäßige lymphocytäre Infiltrate. Geringfügige subarachnoideale Blutaustritte in der Parietalregion. In der vorderen Zentralregion sind die Betz'schen Riesenzellen größtenteils ausgefallen. Stärkere Fasergliose im Bereich der 5. Schicht. In dem unteren Teil der 3. Schicht ist nur ein geringgradiger Nervenzellausfall feststellbar. Einige verbliebene Ganglienzellen zeigen das Bild der einfachen Atrophie. Im Marklager der Zentralregion sind weder im Markscheidenbild noch in den Holzerfärbungen pathologische Veränderungen festzustellen. Ebenfalls ist die innere Kapsel frei von pathologischen Veränderungen.

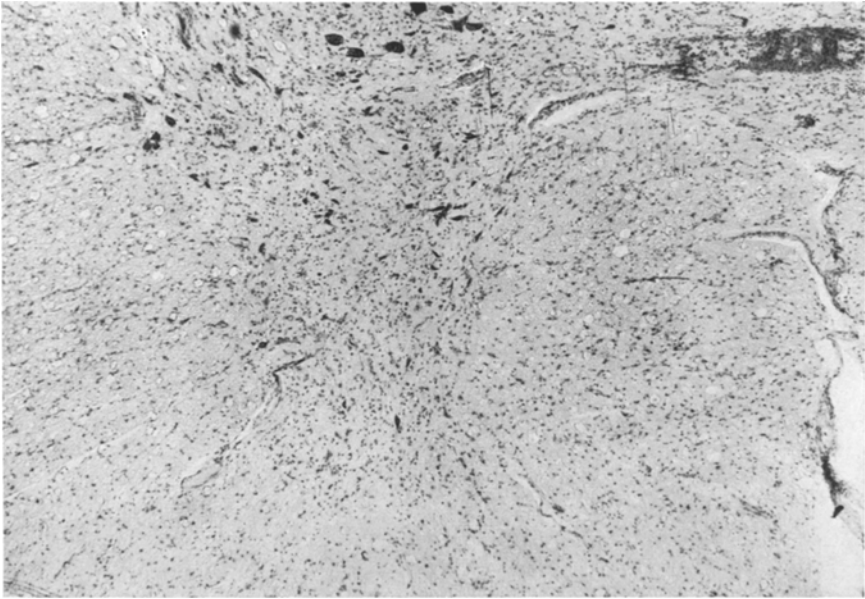


Abb.4. SN. 343/56. Pseudo-polynuritische Form. Färbung nach Nissl. Thorakal-region. Vollständige Nervenzelldegeneration des Vorderhorns. Starker Kontrast gegenüber den gut erhaltenen Zellen der Clarkeschen Säule und des Seitenhorns

Brücke und Medulla oblongata. Die motorischen Hirnnervenkerne sind verhältnismäßig gut erhalten. Die Hypoglossuskern zeigen nur teilweise mäßige pyknotische Zellveränderungen, während die überwiegende Zahl der Zellen noch relativ gut erhalten ist. Dorsaler Vaguskern sowie Nucleus ambiguus von regelrechtem Zellbestand. Im Bereich der Pyramidenbahn der Medulla oblongata diskrete Markscheidenlichtung sowie geringfügige Gliazellvermehrung. Eine deutliche Fasergliose ist noch nicht erfolgt. Geringfügige perivaskuläre Infiltrate um die intramedullären Gefäße.

Rückenmark. Relativ geringer Markscheidenausfall innerhalb der Pyramidenbahn. Die Lichtung der Pyramidenbahn ist so gering, daß die geschädigten Areale sich gegenüber den anderen Bahnen nicht scharf abgrenzen lassen. Daneben findet sich im Halsmark eine angedeutete Auflockerung der Gollischen und Burdachschen Stränge mit mäßiger Fasergliose. Nur geringfügige Fetteinlagerungen im Bereich der Pyramidenstränge. Auffallend ist die hochgradige Zellverminderung der Vorderhörner im Thorakalsegment. Die größeren motorischen Zellen sind vollständig ausgefallen (Abb.4). Im Cervical- und Lumbalsegment besteht ebenfalls eine hochgradige Nervenzellverminderung in den Vorderhörnern, nur wenige motorische Vorderhornzellen sind noch vorhanden, sie zeigen aber meist eine primäre Reizung. Daneben einzelne geschrumpfte Ganglienzellen. Hingegen sind die Zellen der Clarkeschen Säule, die Zellen der intermediären Zone sowie Zellen der Seitenhörner alle regelrecht erhalten. Histologische Diagnose: MLS, unspezifische chronische Meningitis.

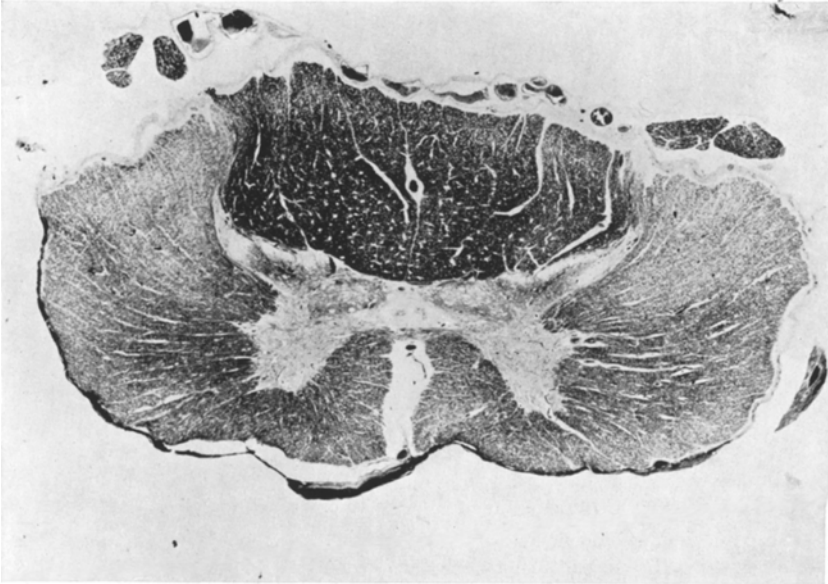


Abb. 5. SN. 142/64. Pseudo-polyneuritische Form. Markscheidenfärbung. Thorakal-region. Pyramidenseitenstrang-Degeneration. Die Degeneration ist diffus und nicht gut abzugrenzen

b) Zusammenfassung der Befunde

In 1 Fall konnte nur das Rückenmark, in den übrigen 3 Fällen konnten sowohl Gehirn als auch Rückenmark untersucht werden. Die entzündlichen meningealen Erscheinungen eines Falles sind prozeßunabhängig. Bei den übrigen 3 Fällen waren keine entzündlichen Reaktionen zu beobachten. Bei den 3 Fällen waren die Betzschen Riesenzellen in der vorderen Zentralwindung schwer betroffen. Daneben zeigten auch die übrigen Zellen der 5. Schicht verschiedene Zellveränderungen. Auch innerhalb der 3. Rindenschicht waren die großen Pyramidenzellen vermindert. Die Pyramidenbahn-Degeneration war bei 2 Fällen von der Hirnrinde bis zum Rückenmark zwar verfolgbar, die Veränderungen waren jedoch nicht so ausgeprägt wie bei der gewöhnlichen Form der MLS. Bei 1 Fall (s. oben) waren die Pyramidenbahn-Veränderungen erst in der Medulla oblongata sichtbar und ließen sich dann bis zum Rückenmark verfolgen. Im Bereich des Rückenmarkes waren die Pyramidenbahn-Veränderungen gegen die angrenzenden Bahnen nicht so scharf abgesetzt. Gelegentlich bestand der Eindruck einer Mitaffektion der benachbarten Stränge, z. B. der Kleinhirnseitenstrangbahn und der spinothalamischen Stränge (Abb. 5). Bei 3 Fällen wurde eine leichte

Lichtung der Burdachschen Stränge festgestellt, Gollischer Strang war in 1 Fall ebenfalls aufgelockert. Diese Veränderungen waren nicht in allen Höhen des Rückenmarkes ausgeprägt, sondern jeweils auf einzelne Regionen beschränkt. Der Hypoglossuskern war in 2 Fällen mittelgradig betroffen, die anderen Hirnnervenkerne waren jedoch intakt. Ganz charakteristisch ist die hochgradige Zellreduktion der Vorderhörner des Rückenmarkes. Bei 2 Fällen sind die Vorderhörner von den motorischen Ganglienzellen fast vollständig entblößt und durch Glia ersetzt. Auch die anderen 2 Fälle zeigen einen starken Nervenzellausfall, die verbliebenen Zellen sind alle pathologisch verändert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, bei der pseudo-polyneuritischen Form ist das zweite motorische Neuron am stärksten geschädigt, die Veränderungen in der Pyramidenbahn sind relativ gering.

Diskussion

Bonduelle u. Bouygnès (1958), Bonduelle (1965) und Nishigaki (1964) unterscheiden nach den initialen klinischen Symptomen 3 Typen der MLS, die gewöhnliche Form (*forme commune*), die bulbäre Form (*forme bulbaire*) und die pseudo-polyneuritische Form (*forme pseudo-poly-névritique*). Hemmer (1951, 1953) hat hingegen 5 verschiedene Typen aufgestellt: Typ I brachioatrophisch-paraspastische Form, Typ II bulbär-paralytisch beginnende, später descendierende Form, Typ III spastisch-paraparetische, von den unteren Extremitäten ascendierende Form, Typ IV Peroneusform, pseudo-polyneuritisch an den Unterschenkeln beginnende, rasch aufsteigende Form, Typ V die brachial-atrophische Form, welche wie eine spinale Muskelatrophie verläuft. Hemmers Typ III und V sind verhältnismäßig selten und an den in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zur Beobachtung kommenden Patienten schwer zu differenzieren. Aus diesem Grunde haben wir Hemmers Typ III in der pseudo-polyneuritischen Form und seinen Typ V in der gewöhnlichen Form mit einbegriffen.

Die Tab. 2 zeigt die prozentuale Verteilung der Initialsymptome in dem Material von Collins (1896), Dana (1906), Wechsler (1944), Friedman (1950), Poeck (1954), Nishigaki (1964) und bei den in dieser Arbeit benutzten Fällen. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, ist der Typ mit Beginn an den oberen Extremitäten von den meisten Autoren am häufigsten beobachtet worden; die Häufigkeit beträgt über 40%. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der Beobachtung von Bonduelle, der auch eine 45%ige Häufigkeit angibt. Der nächst häufigere Typ beginnt mit bulbären Symptomen. Er ist in ca. 30% der Fälle zu beobachten. Die pseudo-polyneuritische Form mit Beginn an den unteren Extremitäten hat bei der Mehrzahl der Autoren eine Häufigkeit von

Tabelle 2. Prozentuale Verteilung der Initialsymptome im Material verschiedener Autoren

Beginn der Erkrankung	Collins (1896)	Dana (1906)	Wechsler (1944)	Friedmann (1950)	Hemmer (1951)	Hemmer (1953)	Lawyer (1953)	Poeck (1954)	Nishigaki (1964)	Dieses Material
	82 Fälle o/o	40 Fälle o/o	68 Fälle o/o	111 Fälle o/o	28 Fälle o/o	152 Fälle o/o	53 Fälle o/o	98 Fälle o/o	43 Fälle o/o	18 Fälle o/o
Bulbär	26,0	33,0	32,0	21,0	21,4	30,3	26,4	26,6	34,9	27,8
Obere Extremitäten (ohne Hemmers Typ V)	48,0	43,0	38,0	31,0	42,9	44,0	26,4	29,5	48,8	50,0
Untere Extremitäten	13,0	18,0	17,0	38,0	25,0	14,5	45,3	43,9	9,3	22,2
Gemischt	13,0	6,0	13,0	10,0		hemipl. 9,2	Bauchmusk. 1,9		7,0	
Hemmers Typ V					10,7	2,0				

Tabelle 3. Krankheitsdauer (Monate) nach Angaben verschiedener Autoren (Durchschnittsdauer)

Verlaufsart	Friedmann (1950)	Hemmer (1951)	Hemmer (1953)	Poeck (1954)	Nishigaki (1964)	Dieses Material
Bulbär	19	27	28	24	22,4	16,2
Obere Extremitäten Ohne Hemmers Typ V	34	68	36	37	30,9	24,6
Untere Extremitäten Hemmers Typ III	45	—	—	—	24,8	13,3
Hemmers Typ IV	—	20	31	29	—	—
	—	15	16	33	—	—
Gemischt	23	—	—	—	28,7	—
Hemmers Typ V	—	89	78	—	—	—

10–20%, während bei den Fällen von Friedmann, Lawyer, Poeck die prozentuale Beteiligung dieses Types beträchtlich höher liegt. In Tab. 3 ist die durchschnittliche Erkrankungsdauer für die einzelnen Typen (die Zeit ist in Monaten angegeben) zusammengestellt. Hemmer nennt die pseudopolyneuritische Form eine besondere maligne Form der MLS, bei der die Lebenserwartung ca. 1 Jahr beträgt. Friedmann und Poeck konnten diesen schnellen Verlauf am eigenen Material nicht bestätigen, bei ihnen steht die Malignität der pseudo-polyneuritischen Form hinter der der bulbären Form zurück. Bei den von mir 1964 in Japan untersuchten Fällen war die Lebenserwartung der pseudopolyneuritischen Form am geringsten. Dies konnten wir auch an dem vorliegenden Material erneut bestätigen. Eine sichere Aussage ist jedoch wegen der geringen Zahl der pseudo-polyneuritischen Fälle nicht möglich. Im übrigen zeigte die pseudo-polyneuritische Form der MLS unterschiedliche klinische Verläufe und ist häufiger bei dem weiblichen Geschlecht zu beobachten (Hemmer und Nishigaki). Aus diesem Grunde kann man die pseudo-polyneuritische Form als einen besonderen Typ wohl ansehen. Nun ergibt sich die Frage, ob den verschiedenen klinischen Verläufen morphologisch eine unterschiedliche Ausprägung des Prozesses im zentralen Nervensystem zugrunde liegt. Die Pyramidenbahn-Degeneration ist nicht immer von den Ursprungszellen der Hirnrinde bis in tiefere Regionen des Rückenmarkes zu verfolgen. Bei den meisten Fällen fehlen die Veränderungen in der inneren Kapsel sowie im Hirnschenkel. Davison (1941) berichtete über Befunde, wonach nur 12 von seinen 42 Fällen die Pyramidenbahn-Degeneration von der Hirnrinde bis zum Rückenmark zeigten. Strümpel nimmt an: „Eine lange Bahn wird bei sukzessivem Schwund der Ursprungszellen diese Störung zuerst am Ende der langen Bahn also cellulodistal zeigen, daher hat die Bahndegeneration einen scheinbar aufsteigenden Charakter; vor allem zeigen die ersten Degenerationsspuren das Rückenmark, erst später die Brücke und den Hirnschenkel und zuletzt die innere Kapsel und die Strahlung der zentralen Wirkung.“ Mit dieser Hypothese können wir das Fehlen der Pyramidenbahn-Degeneration in den oberen Teilen besser verstehen. Friedreich, Lenmalm, Probst (1903), Hechst (1931), Schaffer (1934), v. Sántha (1932) und Hassin (1933) erwähnen, daß primär die Ganglienzellen von dem degenerativen Prozeß betroffen werden und dann der Zellfortsatz sekundär degeneriere. Auch bei allen unseren Fällen sind Ausfälle der motorischen Ganglienzellen der vorderen Zentralwindung feststellbar. Bei der gewöhnlichen Form der MLS, welche in der Regel einen langdauernden progredienten Verlauf zeigt, kann die Pyramidenbahn-Degeneration bis zu höher gelegenen Abschnitten verfolgt werden und ist deutlich ausgeprägt. Im Gegensatz dazu ist die Pyramidenbahn-Degeneration bei der bulbären Form und insbesondere bei der pseudo-

polyneuritischen Form nicht so weit zentralwärts verfolgbar und ist in den meisten Fällen nicht so deutlich ausgeprägt wie bei der gewöhnlichen Form. Wir nehmen an, daß diese verschiedene Ausprägung der morphologischen Befunde in der kürzeren Verlaufsduer der zuletzt genannten Formen begründet ist. Schaffer (1934) sieht die Ursache der verschieden starken Ausprägung und Ausdehnung der Pyramidenbahn-Degeneration in einer unterschiedlich verlaufenden Degeneration der Sublamina IIIc und der Betzschen Riesenzellen. Schröder (1914), Matzdorff (1925) und Marinesco (1928) haben angenommen, daß die lange Pyramidenbahn in ihrem Verlauf an einer umschriebenen Stelle geschädigt wird; die weiteren degenerativen Veränderungen seien dann Folge dieser primären Schädigung. Wir konnten aufgrund der eigenen Untersuchung für diese These keinen Hinweis finden. Wir sind der Meinung, daß der degenerative Prozeß sich primär an den motorischen Ganglienzellen der Hirnrinde abspielt und daß die Pyramidenbahn-Degeneration Folge der primären Zellschädigung der Hirnrinde ist. Wenn wir die Pyramidenbahn-Veränderungen in allen Abschnitten in vielen Fällen vermissen, so darf nicht außer acht gelassen werden, daß es sich bei den angewandten Untersuchungsmethoden vorwiegend um solche handelt, welche nur gröbere Schäden der Nervenfasern anzeigen. Es ist möglich, daß bei Anwendung differenzierter Methoden diskretere Schäden, hauptsächlich auch des Achsencylinders an der gesamten Verlaufsstrecke festgestellt werden können.

Die Vorderhornzellen sind bei der pseudo-polyneuritischen Form am stärksten betroffen, während sie bei der gewöhnlichen Form verhältnismäßig gut erhalten bleiben. Foix et al. (1925) berichteten ebenfalls über besonders starken Befall der motorischen Vorderhornzellen bei der pseudo-polyneuritischen Form der MLS. Der klinisch schnelle Verlauf kann durch den bevorzugten Befall der motorischen Vorderhornzellen erklärt werden. Die Schädigung der Vorderhornzellen geht nicht immer mit den Veränderungen an der Pyramidenbahn parallel. Bei der gewöhnlichen Form ist die Pyramidenbahn-Veränderung, bei der pseudo-polyneuritischen Form der Schaden an den Vorderhornzellen stärker ausgeprägt. Bei der bulbären Form sind hingegen die Hirnnervenkerne, also auch das zweite motorische Neuron, am schwersten geschädigt. Die formale Pathogenese der myatrophischen Lateralsklerose können wir so zusammenfassen: Die gewöhnliche Form ist als ein zentraler Typ zu bezeichnen, da das erste motorische Neuron schwerer als das zweite geschädigt wird. Dagegen stellen die bulbäre und die pseudo-polyneuritische Form einen peripheren Typ dar, da bei der bulbären Form die Hirnnervenkerne und bei der pseudo-polyneuritischen Form die Vorderhornzellen schwerer als das erste motorische Neuron geschädigt werden.

Literatur

- Bonduelle, M.: La sclérose latérale amyotrophique. *Rev. prat.* **15**, 3911—3924 (1965).
- Bouyngnes, P.: Sclérose laterale amyotrophique: *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Tome II, 17078 A¹⁰, pp. 1—12 (1958).
- Collins: A contribution to the pathological and morbid anatomy of amyotrophical lateral sclerosis. *Amer. J. med. Sci.* **1896**, 690.
- Dana, C. L.: Progressive muscular atrophy. *J. nerv. ment. Dis.* **33**, 81 (1906).
- Davison, C.: Amyotrophic lateral sclerosis. Origin and extend of the upper motor neuron lesion. *Arch. Neurol. (Chic.)* **46**, 1039—1056 (1941).
- Foix, M., Chavary, Bascourret: Etude anatomo-clinique d'un cas de sclérose latérale amyotrophique à forme pseudo-polynévritique. *Rev. neurol.* **32**, 822—826 (1925).
- Friedmann, A. P., Freedman, D.: Amyotrophic lateral sclerosis. *J. nerv. ment. Dis.* **111**, 1—18 (1950).
- Hassin, G. B.: Degenerative Erkrankungen mit besonderer Bevorzugung motorischer Leistungsbahn und Kerne und kombinierte Systemerkrankungen. *Msch. Psychiat. Neurol.* **84**, 255—324 (1933).
- Hechst, B.: Zur Pathohistologie und Pathogenese der amyotrophischen Lateralsklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **93**, 159—181 (1931).
- Zur Pathohistologie und Histopathogenese der chronisch-progressiven bulbo-spinalen Muskelatrophien. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **97**, 783—799 (1932).
- Hemmer, R.: Krankheitsdauer verschiedener Formen der amyotrophischen Lateralsklerose und spinalen Muskelatrophie nach katamnetischen Untersuchungen. *Nervenarzt* **22**, 427—430 (1951).
- Beitrag zur Krankheitsdauer verschiedener Formen der amyotrophischen Lateralsklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **190**, 127—133 (1953).
- Lawyer, T., Jr., Netsky, M. G.: Amyotrophic lateral sclerosis. A clinicoanatomic study of fifty-three cases. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **69**, 171—192 (1953).
- Marinesco, G.: Du rôle de l'analyse dans la pathogénie de la maladie de Charcot. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **187**, 72—74 (1928).
- Matzdorff, P.: Zur Pathogenese der amyotrophischen Lateralsklerose. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **94**, 703—737 (1925).
- Nishigaki, S., Ando, K., Sobue, I.: Amyotrophic lateral sclerosis—Report of 43 cases observed from onset to death. *Clin. Neurol. (Japan)* **4**, 499—505 (1964).
- Poeck, K.: Zur Frage der Beziehungen zwischen Krankheitsform und Verlauf der amyotrophischen Lateralsklerose. *Nervenarzt* **25**, 26—30 (1954).
- Probst, M.: Zur Kenntnis der amyotrophischen Lateralsklerose. Insbesondere Berücksichtigung der klinischen und pathologisch-anatomischen cerebralen Veränderungen sowie Beiträge zur Kenntnis der progressiven Paralyse. *S.-B. Akad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl.* **3**, 683—824 (1903).
- Sántha, K. v.: Über die endogen-systematische Natur der amyotrophischen Lateralsklerose (Charcotsche Krankheit). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **97**, 142—184 (1932).
- Schaffer, K.: Die Histopathogenese der primär-systematischen Nervenkrankheiten. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **98**, 130—161 (1933).
- Zur Histopathologie und über die Histopathogenese der amyotrophischen Lateralsklerose. *Acta med. scand.* **84**, 157—184 (1934).

- Schaffer, K.: Amyotrophische Lateralsklerose. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 16. Berlin: Springer 1936.
- Schröder, P.: Die vordere Zentralwindung bei Läsionen der Pyramidenbahn und bei amyotrophischer Lateralsklerose. Mschr. Psychiat. Neurol. **35**, 1—25 (1914).
- Wechsler, I., Sapirstein, M. R., Stein, A.: Primary and symptomatic amyotrophic lateral sclerosis. A clinical study of 81 cases. Amer. J. med. Sci. **208**, 70—81 (1944).

Dr. Shigemitsu Nishigaki
Medizinische Fakultät der Universität
Nagoya
Erste Klinik der Inneren Medizin
Neurologische Abteilung
Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Japan