

Kontrolaterale Hypotrophie der Skelettmuskulatur bei infantiler hemispastischer Cerebralparese

Seitenvergleichende morphometrische Untersuchungen
mit direkter mikroskopischer Muskelplanimetrie
und elektronischer Meßwertanzeige*

F. ERBSLÖH**, H. E. REH und W. J. ZIEGLER

Neurologische Klinik und Poliklinik der Justus Liebig-Universität Gießen
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Erbslöh)

Eingegangen am 19. Februar 1970

Muscle Hypotrophy in Hemiplegic Cerebral Palsy

*Comparative Morphometric Analysis Using a New Method
of Direct Microscopic Muscle Planimetry*

Summary. Double muscle biopsies were performed on 16 patients with an infantile hemiplegic cerebral palsy. The material was embedded in methacrylat and investigated by histoplanimetry. This was done with a Zuse-Ott-planimeter with digital print out developed by Erbslöh and plotted in a probability net (Ziegler; Reh).

In 9 of 16 cases there was a significant hypotrophy of the muscle fiber collective of the hemiplegic limb with an area loss of 25–60% in comparison with the non-affected limb. In 8 of the 9 cases the hypotrophy was homogeneous i.e. affecting all muscle fibers regularly.

This homogeneous muscle hypotrophy of the hemiplegic side indicates that skeletal muscle is participating in the disturbance of growth and development. Group atrophy in some cases is caused by pathological innervation patterns.

Besides these 9 cases, there were 3 cases in which the bigger muscle fibers were less affected by hypotrophy and even showed an activation hypertrophy.

In a hemiplegic women of aged 25 years with hemiathetosis most of the muscle fibers seen in the biopsy of the quadriceps femoris of the hemiplegic side were hypertrophic in contrast to the healthy side. In this case hypertrophy of +21% compensated the atrophy of discrete muscle fiber groups.

This finding of partial activation hypertrophy on the hemiplegic side indicates that even a muscle retarded in growth and development may be able to develop sufficient contractile substance.

The significance of these results are discussed in relation to quantitative methods and to pathogenetic analysis and rehabilitation.

Key-Words: Hemiplegic Cerebral Palsy — Double Muscle Biopsy — Muscle Hypotrophy in Hemiplegia.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

** Herrn Prof. Dr. Dr. med. h.c. Scholz, München, in Dankbarkeit zum 80. Geburtstag.

Zusammenfassung. An 16 Patienten mit einer infantilen hemispastischen Cerebralparese wurden Muskel-Doppelbiopsien — vorwiegend aus dem M. quadriceps femoris — an korrespondierenden Stellen entnommen, in Methacrylat eingebettet und histoplanimetrisch untersucht. Als methodische Neuerung wurde hierzu eine direkte mikroskopische Planimetrie mit einem Zuse-Ott-Planimeter, elektronischer Meßwertanzeige (Erbslöh) und Darstellung im Wahrscheinlichkeitsnetz (Ziegler; Reh) eingeführt.

In 9 der 16 Fälle ergab sich eine signifikante Hypotrophie des Muskelfaserkollektivs der hemispastischen Seite mit Flächeneinbußen von 25—60%, gegenüber der gesunden Seite. In 8 der 9 hypotrophen Fällen betraf die Verschmächtigung alle Muskelfasern mehr oder weniger gleichmäßig. Die homogene Muskellhypotrophie auf der hemispastischen Seite spricht für die Beteiligung der Muskulatur an der halbseitigen Wachstums- und Entwicklungsstörung. Dabei nachweisbare Gruppenatrophien sind auf pathologische Innervationsmuster zurückzuführen.

Den 9 Fällen mit homogener Hypotrophie stehen 3 Einzelfälle gegenüber, bei denen zahlreiche Muskelfasern weniger stark von der Hypertrophie betroffen sind oder gar Zeichen einer Aktivitätshypertrophie erkennen lassen. Bei einer 25-jährigen Hemispastica mit Hemiathetose waren die Mehrzahl der Muskelfasern im Biopsiepräparat des M. quadriceps femoris gegenüber der gesunden Seite hypertrophisch. Die Hypertrophie von insgesamt +21% hatte die Verschmächtigung (wenige, z. T. gruppiert-atrophische Muskelfasern) mehr als ausgeglichen.

Aus dem Befund der partiellen Aktivitätshypertrophie ergibt sich, daß auch der in Entwicklung und Wachstum zurückgebliebene Muskel prinzipiell noch einer vollen Entfaltung des Volumens an contractiler Substanz zugänglich ist.

Auf die Bedeutung dieser Ergebnisse klinisch-anatomischer Korrelationsforschung mit quantitativen Methoden für die pathogenetische Analyse und für die Rehabilitation neuromuskulärer Erkrankungen wird hingewiesen.

Schlüsselwörter: Hemispastische Cerebralparese — Muskeldoppelbiopsien — Muskellhypotrophie der hemiplegischen Seite.

I. Problemstellung

Die infantilen Cerebralparesen ziehen bekanntlich Wachstumsstörungen des Schädels und der Extremitäten nach sich (Little; Pia). Bei einseitigen frühkindlichen Hirndefekten manifestieren diese sich als kontro-laterale Hemihypotrophie. Das Zurückbleiben des Körper- und insbesondere des Gliedmaßenwachstums ist in der Regel mit einer Muskelverschmächtigung verbunden. Erstaunlicherweise gibt es über Ausmaß und Art dieser Beteiligung der Skelettmuskulatur an den infantilen spastischen Cerebralparesen keine exakten quantitativen Untersuchungen.

Für die Analyse der Muskelbeteiligung an der infantilen spastischen Cerebralparese eignen sich besonders halbseitige Syndrome. Auf Anregung von Pia wurden deshalb 1964 von Erbslöh Seitenvergleichende neurophysiologische und biotisch-histologische Untersuchungen in Fällen mit makroskopisch deutlicher Muskelverschmächtigung bei infantiler hemispastischer Cerebralparese vorgenommen. Im Laufe dieser Untersuchungen ergab sich bald, daß weder die klassische elektromyographische Untersuchungstechnik und -auswertung nach Buchthal

noch der histologische Befundvergleich ausreichen, um quantitativ-morphologische Seitendifferenzen zwischen der gesunden und der spastisch, bzw. spastisch-athetotisch gelähmten Seite zu sichern.

Die vergleichende Analyse der Muskelaktionspotentiale an korrespondierenden Stellen (Phasenzahl, Potentialdauer, Amplitude) erbrachte keine eindeutigen Seitendifferenzen. Der Vergleich wird durch den wechselnden zentralen Paresegrad der betroffenen Extremität erschwert. Der Einsatz der von Kunze u. Erbslöh (1967) entwickelten automatischen „real time“-Analyse der EMG-Potentiale wird hier möglicherweise weiterführen.

Bei den seitenvergleichenden *bioptisch-histologischen Untersuchungen* mit Routinemethoden zeigten sich zwar in einzelnen Fällen diskrete Subunits-Atrophien auf der paretischen Seite, d. h. eine einfache Atrophie von kleinen Gruppen von Muskelfasern (s. z. B. Abb. 5), doch konnte bei Mikroskopiekontrollen ohne vorherige Kenntnis der Seitenzugehörigkeit der Biopsiepräparate die paretische Seite nur in Ausnahmefällen ausgemacht werden. So ergab sich zwangsläufig die Notwendigkeit, *morphometrische Methoden* zum exakten quantitativen Seitenvergleich heranzuziehen.

Die klassische Methode der indirekten mikroskopischen Muskelplanimetrie nach Mikrophotographien oder nach Umrißzeichnungen, die mit dem Winckelschen Zeichenprisma angefertigt werden (Schiefferdecker, 1903; Hopf, 1934; Wohlfart, 1935), ist zwar sehr genau, aber für Routineuntersuchungen viel zu umständlich und zeitraubend (Erbslöh, 1963). Zur Vereinfachung des Verfahrens hat Erbslöh in den Jahren 1964/65 deshalb die direkte Histoplanimetrie mit einem Zuse-Ott-Planimeter entwickelt (s. Erbslöh, 1967; Erbslöh, Kunze u. Recke, 1967; Erbslöh, Kunze, Recke u. Abel, 1968).

Mit dieser *morphometrischen Methode* wurden inzwischen histologische Querschnittspräparate von 250 Muskelbiopsien, davon 50 normalen, von uns morphometrisch untersucht. Im folgenden soll über die Meßergebnisse von 32 Muskelbiopsien, die an korrespondierenden Stellen bei 16 Patienten mit hemispastischer infantiler Cerebralparese entnommen wurden, berichtet werden.

II. Untersuchungsgut und Methodik

Das Biopsiematerial wurde bei 16 Patienten mit hemispastischer infantiler Cerebralparese aus dem Krankengut der Neurochirurgischen Klinik¹ von korrespondierenden Stellen des M. quadriceps femoris beider Seiten entnommen. Nur in je einem Fall mußte das Biopsiematerial aus dem M. tibialis anterior, bzw. der Extensorengruppe des Unterarmes entnommen werden.

Die Biopsien wurden entweder in Allgemeinnarkose oder in Lokalanästhesie durchgeführt. Entsprechend den Vorschriften zur Muskelbiopsie von Woolf wurden bei der Entnahme Infiltrationen des Muskels mit dem Lokalanästheticum sowie mechanische Schädigungen durch Pinzettendruck, Zerren und Austrocknung des Präparates vermieden. Das entnommene Muskelstückchen wurde sofort nach der Entnahme in Heidenhain-Susa-Lösung je nach Größe des Excidates 4–8 Std fixiert, in einzelnen Fällen auch in 4fach verdünnter Formaldehydlösung (10%ig).

¹ Wir danken dem Direktor der Neurochirurgischen Klinik, Herrn Prof. Dr. med. H. W. Pia, und seinen Mitarbeitern für die Überlassung des Untersuchungsgutes und für die Möglichkeit, die Krankengeschichten einzusehen.

Protokollangaben

Name: S. Vö.

Krankenblatt-Nr.: 876/66

Alter: 25 J.

Biopsie-Nr.: 103/66

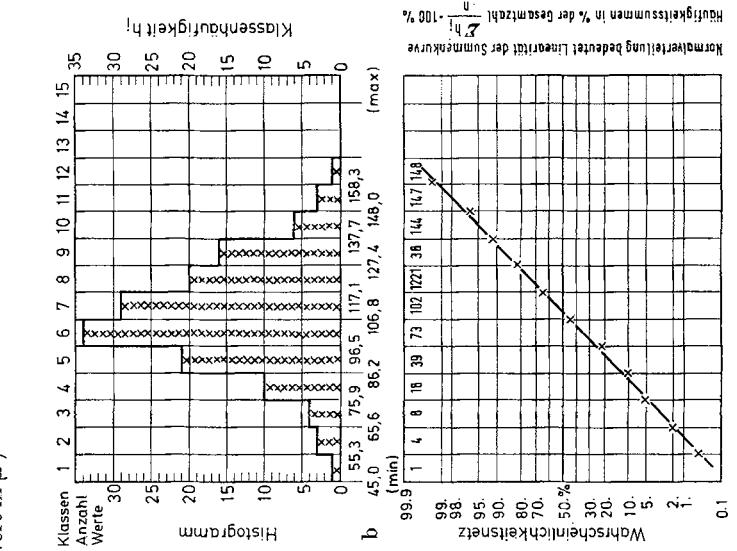
Biopsie-Muskel: M. quadriceps femoris li.

Diagnose: Rechtsseitige spastische Hemiparese nach frühkindlicher Hirnschädigung.

Werte: (Vergrößerung: 200fach. Abgelesener Wert $\times 25 =$ Faserquerschnittsflächenwert in μ^2)

Anzahl Werte n	Wertebereich		Klasseneinteilung		$U \approx R/k$
	größter Wert max	kleinster Wert min	Differenz $R = \max - \min$	Anzahl Klassen $k_{\text{ungerade}} \approx \sqrt{n}$ — min	
148	159	45	114	11	10,3

Abb. 1. Formblatt zur direkten Muskelplanimetrie mit Histogramm (b) und Verteilung im Wahrscheinlichkeitsnetz (c)



Das Material wurde in Methacrylat nach der Methode von von Hirsch u. Boellaard in der Modifikation für die Skelettmuskulatur von Erbslöh u. Dietel eingebettet und zu 5 μ dicken Schnitten verarbeitet. Als Routinefärbungen wurden die van Gieson-Färbung, Masson-Goldner-Färbung und Hämatoxylin-Eosin-Färbung verwandt, daneben die PAS-Reaktion nach Hotchkiss sowie anderen Färbungen.

Die histologische Untersuchung wurde mit der üblichen qualitativen Beurteilung eingeleitet; die entsprechenden Befunde wurden vermerkt. Eine Abschätzung der Muskelfaserquerschnittsflächen wurde bereits hierbei versucht. Die morphometrische Untersuchung an zunächst 200, aufgrund statistischer Berechnungen später nur 120—150 Muskelfasern jeden Präparates wurde von Reh ohne Kenntnis der Seitenzugehörigkeit des jeweils untersuchten Schnittes nach der folgenden Methode durchgeführt:

Morphometrische Methodik (Direktplanimetrie mit elektronischer Aufzeichnung und Darstellung der Meßwerte im Wahrscheinlichkeitsnetz).

Als *Meßapparatur* dient die Kombination eines Mikroskopes mit Zeichentubus (Wild M 20 mit Zeichentubus nach Treffenberg) und eines Ott-Planimeters (Typ Nr. 131/81 L Pelom mit Fahrrolle), das an eine Zuse Z 81 mit Ziffernausgabe angeschlossen ist. Der Zuse-Rechner besteht aus der modifizierten Zuse Z 81, der Zusatzelektronik zur Ziffernübernahme und Druckeransteuerung, dem Drucker und der Fernbedienung.

Der durch eine Lupe vergrößerte dunkle Führungspunkt des Ott-Lupenplanimeters wird auf einem weißen, hell erleuchteten Untergrund über den Zeichentubus in das Gesichtsfeld des Mikroskopierenden hineingespiegelt. Nach der Umfahrung einer Muskelzelle von einem bestimmten Ausgangspunkt aus, der zugleich Endpunkt der Umfahrung ist, wird der Meßwert der umfahrenen Fläche elektronisch von der Zuse Z 81 registriert, in Leuchtziffern dargestellt und ausgedruckt bzw. zur weiteren Rechenoperation ausgegeben.

Die Darstellung der Meßwerte erfolgt nach Klassenhäufigkeiten in Histogrammen und wird in das Wahrscheinlichkeitsnetz (Ziegler u. Speich; Reh) übertragen (Abb. 1).

Beim *Seitenvergleich* werden zweckmäßigerweise die Meßwerte der rechtsseitigen und der linksseitigen Biopsie in das gleiche Wahrscheinlichkeitsnetz-Formular eingetragen, so daß ein unmittelbarer Seitenvergleich im Hinblick auf Verteilung, Dichte, Größenordnung, 50%-Wert und Neigungswinkel der beiden Summenkurven möglich ist.

Diese graphische Darstellungsmethode im Wahrscheinlichkeitsnetz hat sich als derartig elegant herausgestellt, daß eine rechnerische Auswertung über Probitanalysen, die einen hohen Rechenaufwand erforderlich machen, nur noch ausnahmsweise, insbesondere zu methodischen Analysen, herangezogen werden muß. Für die Beurteilung klinischer Einzelfälle und für den Seitenvergleich ist eine rechnerische Auswertung nicht erforderlich. Hier genügt eine Gegenüberstellung des Einzelfalles mit dem empirisch gewonnenen Normalbereich und beim Seitenvergleich eine Gegenüberstellung der beiden Einzelkurven.

III. Ergebnisse

a) Normalwerte und physiologische Rechts-Links-Differenzen

Die *physiologischen Differenzen* zwischen rechts und links wurden anhand von fünf Muskelgesunden und einem Fall von subklinischer Polyneuropathie an Autopsiematerial orientierend bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tab. 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. *Physiologische Seitendifferenzen der Muskelfaserquerschnittsflächen in Prozent des jeweils größeren von beiden Werten*

Biopsie-Nr.		Abweichung des 50%/ _o -Wertes %/ _o	Abweichung des arithmetischen Mittelwertes %/ _o
96/67	97 /67	2,5	5,4
77/67	79 /67	4	< 1
57/67	57a/67	5	
58/67	58a/67	7	
81/67	82 /67	9	
94/67	95 /67	15	12,4

Bei einem 17 jährigen Mann (Be. Ma., Nr. 57 und 57a/67) fand sich im M. vastus medialis ein annähernd gleicher Verlauf der von der rechtsseitigen und linksseitigen Biopsie gewonnenen Summenkurven. Die Differenz der 50%/_o-Häufigkeiten betrug 5%/_o.

Bei dem Vergleich zwischen dem M. tibialis anterior der li. und der re. Seite bei einem 17 jährigen Mann (Ha. Ha., Nr. 94 und 95/67) ergab sich eine Seitendifferenz der 50%/_o-Werte von 15%/_o, wiederum zugunsten der li. Seite. Wir haben in diesem Fall die arithmetischen Mittelwerte berechnet und miteinander verglichen. Die Differenz betrug 12,4%/_o.

Im dritten, in der Abb. 2 dargestellten Seitenvergleich handelt es sich um den M. tibialis anterior eines 57 jährigen Mannes (Nr. 77 und 79/67), bei dem die histologische Untersuchung überraschend eine symmetrische diskrete, klinisch unerkannt gebliebene Polyneuropathie erbrachte. Die Myometrie ergab keine Seitendifferenzen. Der Vergleich der 50%/_o-Häufigkeiten erbrachte eine Differenz von 4%/_o, die Differenz der arithmetischen Mittelwerte lag unter 1%/_o.

Aufgrund der vorstehend angeführten orientierenden Untersuchungen über die physiologischen Seitendifferenzen am Autopsiematerial wurden beim Seitenvergleich der Fälle mit hemipastischer Cerebralparese Seitendifferenzen nur dann als gesichert anerkannt, wenn die Abweichung der kranken gegenüber der gesunden Seite mehr als 20%/_o der 50%/_o-Häufigkeiten ausmachte.

Normalwerte einzelner Muskeln. Weitere Voruntersuchungen über das Verhalten der gesunden Muskeln erstreckten sich auf Verteilung und Dichte der Querschnittsflächenmaße an den folgenden Muskeln: M. pectoralis, deltoides, biceps, triceps, Unterarmextensoren, sowie an den unteren Extremitäten: M. quadriceps femoris und tibialis anterior. Nach Möglichkeit wurden bei der Bestimmung von *Normalkurven* auch auf *Geschlechtsunterschiede* geachtet. Diese Untersuchungen werden von Erbslöh, Schrade und Ziegler ausführlich mitgeteilt.

Für die Auswahl der zum Seitenvergleich bei der hemipastischen Cerebralparese geeigneten Muskeln ist aus diesen Voruntersuchungen an normalen Muskeln wichtig, daß der *M. tibialis anterior* offensichtlich eine Sonderstellung einnimmt. Während alle anderen untersuchten

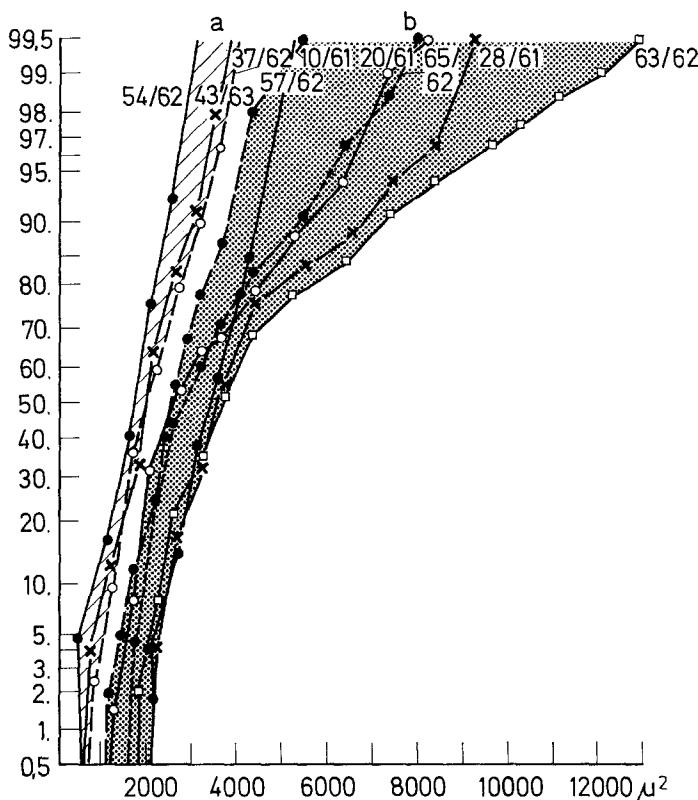


Abb. 2a und b. Myometrische Normalwerte bei Männern, dargestellt im Wahrscheinlichkeitsnetz. a M. quadriceps femoris. b M. tibialis anterior

Muskeln unter physiologischen Bedingungen eine Normalverteilung ihrer Muskelfaserquerschnittsflächen mit entsprechend gerade verlaufender Summenprozentkurve im Wahrscheinlichkeitsnetz aufweisen, ist bei diesem Muskel beim Manne die Verteilungsfunktion keine Gerade, sondern deutlich nach rechts gekrümmt, entspricht also nicht einer Normalverteilung (Abb. 2b). Der Knick mit anschließender Abflachung des Anstiegswinkels beginnt dabei oberhalb der 50 bzw. 60%-Linie etwa bei einer Einzelfaserfläche von 2500—4000 μ^2 . In der Abb. 2a sind vergleichsweise Normalkurven vom *M. quadriceps femoris* bei Männern eingetragen.

Bei der Frau mit ihrer von vornherein schmächtigeren Muskulatur verläuft die Summenprozentkurve der Meßwerte aus dem *M. tibialis anterior* dagegen meist als Gerade.

Tabelle 2. *Hemispastische infantile Cerebralparesen mit halbseitigen Wachstumsstörungen. Übersicht über das gesamte Untersuchungsgut mit klinischen Daten und den Ergebnissen der seitenvergleichenden mikroskopischen Myometrie*

Grup- pe	Kasu- istik Nr.	Alter	Um- fang- diff.	Parese	Spastik	50% ₀ -Werte		Abwei- chung $\frac{M_1 - M_2}{M_1} \times 100$
						gesunde Seite M_1 in μ^2	kranke Seite M_2 in μ^2	
I	1	21 ♀	-3	(+)	+++	2400	1700	-29
	7	19 ♂	-3	+	+	4600	3350	-27
	3	13 ♀	-1,5	(+)	+	2500	1800	-28
	2	12 ♂	-2	++	+++	1900	3100	-32
	10	7 ♀	+1	+	+	850	500	-41
	6	5 ♂	-1,5	+	+	1070	420	-61
	8	5 ♀	-1	+	++	1750	1100	-37
	5	2 ♀	0	-	(+)	210	140	-33
II	4	4 ♀	-1	+++	++	1350	840	-37
							(M. tib. ant.)	
	16	19 ♀	-1,5	+	++	3250	3150	-3
	13	25 ♀	-3	+	+	3500	4240	+21
III	12	17 ♀	-4	+	++	5150	4800	-7
	11	11 ♂	0	(+)	-	1550	1630	+5
	9	6 ♂	0	+	(+)	1100	990	-10
	15	2 ♂	-1	+++	+	350	350	±0
	14	1 ♂	-1,2	-	++	440	400	-10

Wegen dieser Sonderstellung des M. tibialis anterior beim Manne haben wir unsere seitenvergleichenden histoplanimetrischen Analysen bei hemispastischen Cerebralparesen weitgehend auf den M. quadriceps femoris (14 Fälle) beschränkt, der physiologisch eine Normalverteilung der Faserquerschnittsflächen aufweist (s. Abb. 2a). Nur in je einem Falle mußte der Seitenvergleich an den Tibialis anteriores bzw. an den Extensoren des Unterarmes vorgenommen werden.

b) Ergebnisse der seitenvergleichenden Analyse bei hemispastischer infantiler Cerebralparese

In der Tab. 2 sind die Ergebnisse unserer seitenvergleichenden Histomyometrie zusammen mit den wichtigsten klinischen Daten der 16 Fälle dargestellt. Bei 9 Fällen ergab sich eine sichere Hypotrophie der hemiparetischen Seite, in einem Fall mit einer spastisch-athetotischen frökhkindlichen Cerebralparese eine eben sichere Hypertrophie. In 6 Fällen waren unphysiologische Seitendifferenzen nicht sicher nachzuweisen.

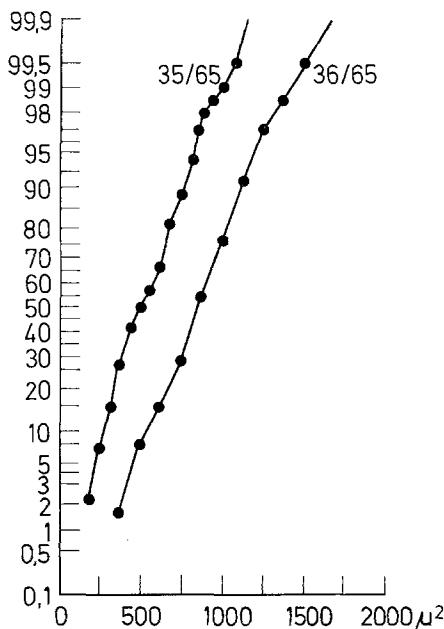


Abb.3. Homogene Muskelfaserhypotrophie auf der spastisch-paretischen Seite (rechts) bei geburtstraumatisch bedingter infantiler hemispastischer Cerebralparese. (Fall Nr. 10, 7jähriger ♂, Biopsie aus dem M. quadriceps femoris rechts [35/65] und links [36/65])

Die untersuchten Patienten lassen sich nach den Myometriergebnissen in drei Gruppen einteilen.

In *Gruppe 1* (8 Fälle) ergaben sich signifikante Seitendifferenzen der Muskelfaserquerschnittsflächen zwischen 27 und 61% zuungunsten der hemispastischen Seite. Die Gegenüberstellung der beiden Meßwertreihen zum Seitenvergleich im Wahrscheinlichkeitsnetz läßt bei diesen 8 Fällen einen annähernd geradlinigen und parallelen oder leicht divergierenden Verlauf der beiden Kurven mit entsprechender Linksverschiebung der hypotrophen Seite erkennen (Abb.3). Daraus ist abzulesen, daß alle Muskelfasern von der Verschmächtigung betroffen sind (homogene Hypotrophie).

Als erstes Beispiel für diese erste Gruppe diene der Fall 10 (Abb.3). Es handelt sich um einen 7jährigen Knaben mit rechtsseitiger armbetonter spastischer Hemiparese bei linksseitiger Hirnatrophie infolge eines Geburtstraumas. Der histologische Seitenvergleich hatte eine diskrete eher inhomogene Gruppenatrophie auf der spastisch-paretischen Seite nahegelegt (Abb.4).

Die Myometrie ergibt eine erhebliche homogene Hypotrophie, die die dicken Muskelfasern etwas mehr als die dünnkalibrigen betrifft (Abb.3). Die Abweichung der 50%-Häufigkeit beträgt 41%.

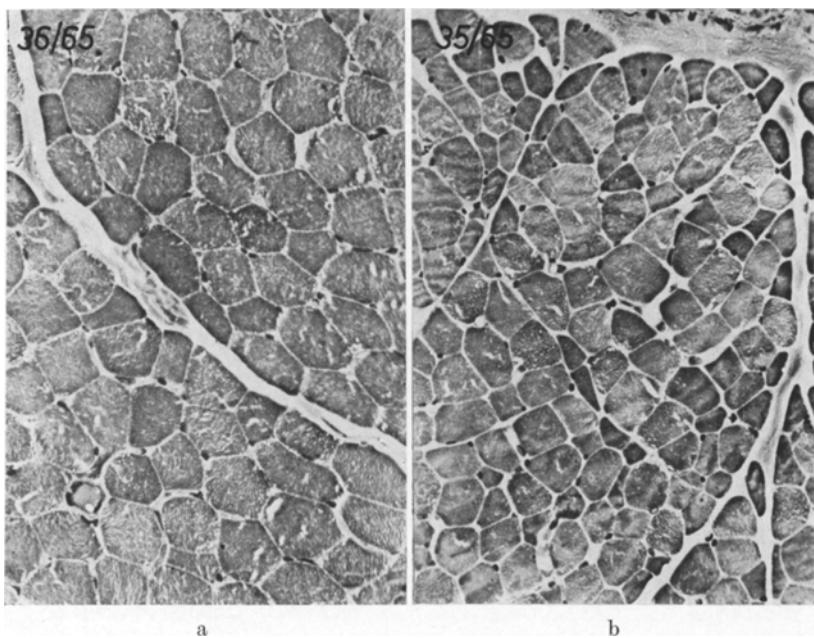


Abb. 4a und b. Histologischer Seitenvergleich vom M. quadriceps femoris bei infantiler hemispastischer Cerebralparese (Fall Nr. 10, s. Abb. 3)

a Gesunde Seite (Biopsie-Nr. 36/65): Normaler homogener Muskelquerschnitt. Die kleineren, kompakteren Fasern mit ihren meist konkav gekrümmten Kanten treten zurück

b Spastisch-paretische Seite (Biopsie-Nr. 35/65): Hypotrophie mit deutlichem Hervortreten der kleineren kompakten Muskelfasern. (Beide Präparate: Masson-Goldner-Färbung, 356fach, Phasenkontrast)

Besonders bemerkenswert ist, daß die Hypotrophie der Skelettmuskulatur schon im Laufe des 2. Lebensjahres ganz ausgeprägt vorhanden sein kann. Dies kommt im Fall Nr. 5 (2jähriger ♂) bereits beim einfachen histologischen Vergleich zum Ausdruck (Abb. 5). Dabei lag in diesem Falle nur eine relativ geringe spastische Hemiparese ohne makroskopische Längen- und Umfangsdifferenz der Extremitäten vor.

In *Gruppe 2* (3 Fälle) sind Beobachtungen zusammengefaßt, bei denen unabhängig von Ausmaß oder Richtung der Seitendifferenz, die Summenfunktionsgeraden nicht parallel verlaufen, sondern sich infolge eines kleineren Neigungswinkels auf der hemispastischen Seite später oder früher überkreuzen. In dieser Gruppe findet sich ein Fall mit sicherer Muskelhypotrophie der kranken Seite, ein Fall mit seitendifferen-

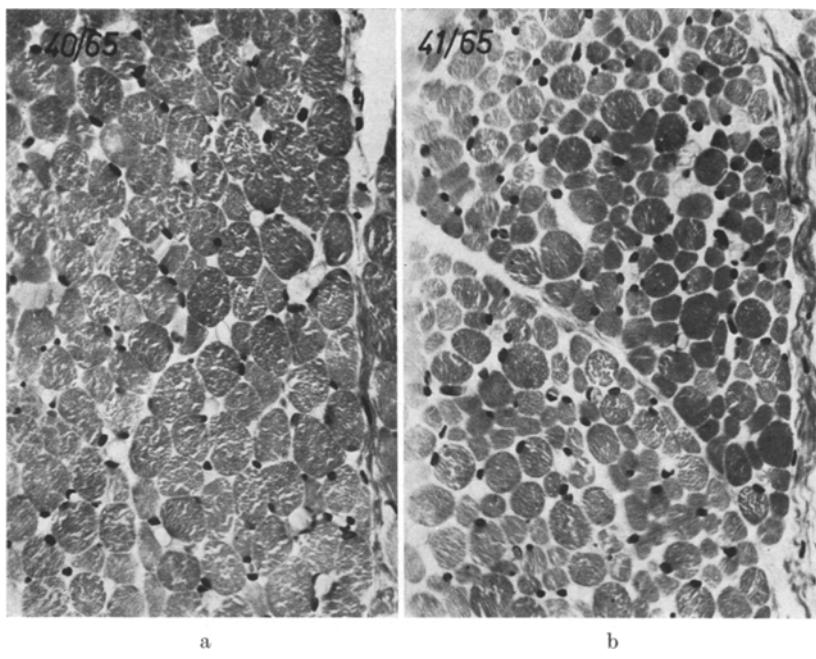


Abb. 5a und b. Histologischer Seitenvergleich vom M. quadriceps femoris bei 2 jährigem ♂ mit infantiler hemispastischer Cerebralparese (Fall Nr. 5 s. Tab. 2).

a Gesunde Seite (Biopsie-Nr. 40/65). Auf den ersten Blick scheint der Muskel aus ziemlich gleichdicken Fasern zu bestehen. Bei näherer Betrachtung erkennt man jedoch erhebliche Unterschiede der Faserquerschnittsflächenmaße, die bei den dickeren Fasern das 2–3fache der Fläche der dünneren Fasern ausmachen

b Spastisch-paretische Seite (Biopsie-Nr. 41/65). Deutliches Überwiegen der Fasern mit kleinerer Querschnittsfläche, besonders im Faserbündel in der oberen Bildhälfte. Die Muskelfasern sind kräftiger gefärbt und erscheinen kompakter, zeigen aber im phasenkontrastmikroskopischen Bild ebenfalls eine normale myofibrilläre Feinstruktur. Beide Präparate: Masson-Goldner-Färbung, Vergrößerung 400fach, Phasenkontrast

gleichen Mittelwerten und ein Fall mit einem hypertrofischen Muskel auf der hemispastischen Seite.

Die Beobachtungen der Gruppe 2 haben grundsätzliche Bedeutung und sollen deshalb einzeln aufgeführt werden.

Fall 4 (B. Fla, 4 Jahre, ♂). Linksseitige spastische Hemiparese bei Hemiatrophia cerebri.

Korrespondierende Biopsien aus dem M. tibialis anterior, Biopsie Nr. 20/65 gesunde, Nr. 21/65 kranke Seite.

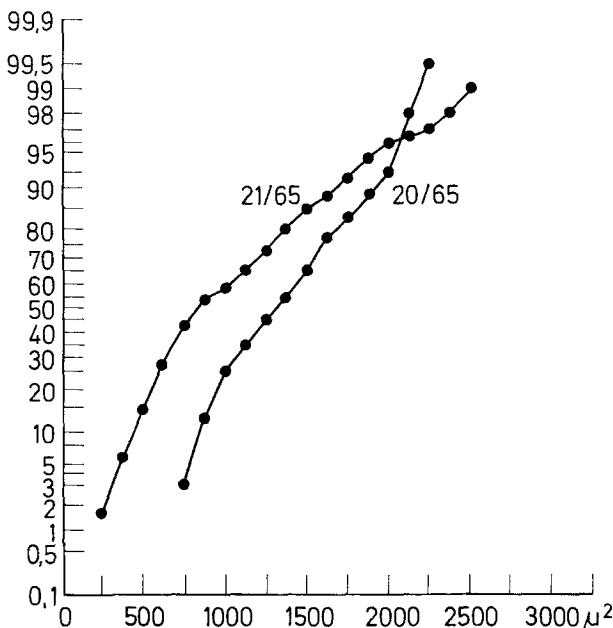


Abb. 6. Muskelfaserhypotrophie (37%) mit partieller Aktivitätshypertrophie auf der spastisch-paretischen Seite bei infantiler hemipastischer Cerebralparese (Fall Nr. 4, 4-jähriger ♂). Myometrischer Seitenvergleich anhand korrespondierender Biopsien aus dem rechten und linken M. tibialis anterior

Bei diesem 4-jährigen Knaben läßt der *Vergleich der Summenprozentkurven* eine erhebliche Hypotrophie auf der kranken Seite erkennen (Abb. 6).

Die Summenkurven laufen nur in der ersten Hälfte parallel, die Kurve der spastisch-paretischen Seite knickt dann in der oberen Hälfte des Diagramms ab, um schließlich die Kurve der gesunden Seite zu überkreuzen. Daraus ist abzulesen, daß die dickeren Muskelfasern im M. tibialis anterior bei diesem Knaben nicht im gleichen Maße von der Hypotrophie der übrigen Muskelfasern der gelähmten Seite mitbetroffen sind, sondern in viel geringerem Maße und mit eigener Verteilungsfunktion und Dichte.

Es handelt sich dabei wahrscheinlich um rote Fasern, die nach den Untersuchungen von Edström (1968) bei cerebralen Hemiparesen nicht an der kontralateralen Muskelfaseratrophie (Faser-II-Atrophie) teilnehmen und die andererseits zur „Aktivitätshypertrophie“ (Schiefferdecker) im besonderen Maße fähig sind.

Hier wirkt also der von der infantilen Cerebralparese bewirkten atrophisierenden Tendenz offensichtlich ein Prinzip entgegen, das zur Teilhypertrophie auf der spastisch-paretischen Seite geführt hat.

Fall 16 (B. Gr., 19 Jahre, ♀). Rechtsseitige spastische Hemiparese mit deutlichen Wachstumsstörungen von Arm und Bein (nach Carotis interna-Verschluß li. mit 6 Jahren).

Korrespondierende Biopsien aus dem M. quadriceps femoris bds.

Nr. 38/65 re., kranke Seite, Nr. 39/65 li., gesunde Seite.

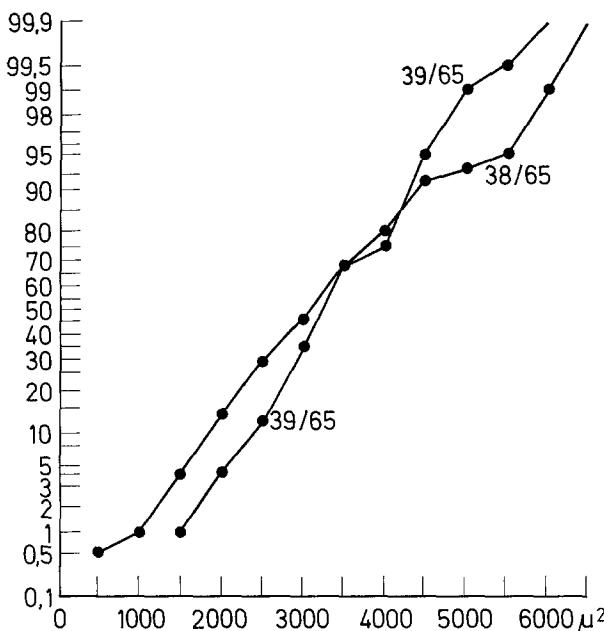


Abb. 7. Myometrischer Seitenvergleich vom M. quadriceps femoris bei 19 jährigem ♀ (Fall Nr. 16) mit rechtsseitiger hemispastischer Cerebralparese nach Carotis-interna-Verschluß mit 6 Jahren. Differenz der 50%-Werte: 3% (nicht signifikant). Hypotrophie in den unteren, Hypertrophie in den oberen Klassen der Muskelfaserquerschnittsflächen der hemispastischen Seite

Der *myometrische Seitenvergleich* ergibt insgesamt keine Differenz. Die Differenz der 50%-Werte liegt bei 3% im physiologischen Bereich.

Betrachtet man aber die beiden Summenprozentkurven im Wahrscheinlichkeitsnetz (Abb. 7), so zeigt sich im unteren Bereich bis etwa zur 20%-Linie eine eindeutige Hypotrophie der kranken Seite. Die Summenkurve der kranken Seite macht dann einen leichten Knick und überkreuzt in der oberen Hälfte die Summenkurve der gesunden Seite. Dies ist Ausdruck einer Partialhypertrophie der Muskelfasern auf der kranken Seite. Hypotrophie und Hypertrophie gleichen sich insgesamt in diesem Muskel aus (s. Abb. 7 und Legende Nr. 7).

Fall 13 (S. V., 25 Jahre, ♀). Spastische infantile Hemiparese re. nach frühkindlicher Hirnschädigung. Erhebliche spastisch-athetotische Hemiparese mit deutlichem Wachstumsrückstand des re. Armes und Beines.

Korrespondierende Muskelbiopsien aus dem Quadriceps femoris bds.

Nr. 103/66 li., gesunde Seite, Nr. 102/66 re., kranke Seite.

Es besteht myometrisch eine Hypertrophie der kranken Seite von 21% (Abb. 8).

Im histologischen, zur Planimetrie vorbereiteten Präparat (Abb. 9b im Vergleich zu Abb. 9a) ist zu erkennen, daß eine feine Gruppenatrophie durch eine deutliche Vergrößerung der Masse der im Querschnitt getroffenen Muskelfasern überdeckt wird.

Im Wahrscheinlichkeitsnetz stellen sich die Meßwerte beider Seiten als Geraden dar mit verschiedenem Neigungswinkel und entsprechend verschiedener

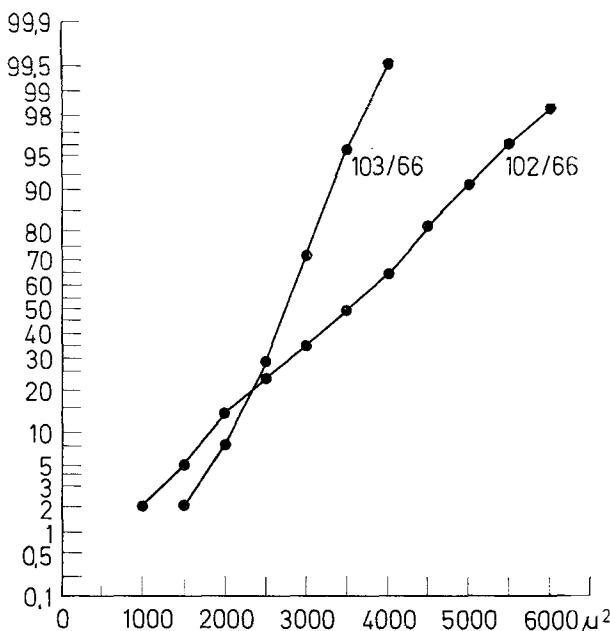


Abb. 8. Aktivitätshypertrophie auf der paretischen Seite von insgesamt +21% bei rechtssseitiger spastisch-athetotischer Hemiparese infolge frühkindlicher Hirnschädigung (Fall Nr. 13, 25 jähriges ♀). Myometrischer Seitenvergleich des M. quadriceps femoris. Nur in den unteren Klassen nach Hypotrophie auf der hemiparetischen Seite (Nr. 102/66)

Dichte. Der M. quadriceps der im Wachstum zurückgebliebenen paretischen re. Seite läßt zwar auch myometrisch die histologisch gesicherte diskrete Hypotrophie noch erkennen, verläuft dann aber mit kleinerem Neigungswinkel als Gerade weit in den hypertrofischen Bereich hinein. Die dicksten Muskelfasern erreichen auf der kranken Seite $6000 \mu^2$ gegen über $4000 \mu^2$ auf der gesunden Seite (Abb. 8).

Es ist denkbar, daß die athetotische Komponente bei dieser bereits 25jährigen Patientin mit infantiler spastischer Hemiparese verantwortlich ist für diese überschießende Aktivitätshypertrophie. Die Untersuchungen von Edström an Patienten mit einer chronischen Rigidität deuten darauf hin, daß die roten Fasern auch hier Träger der Aktivitätshypertrophie sind.

In der Gruppe 3 sind die übrigen fünf Beobachtungen zusammengefaßt, bei denen signifikante Seitendifferenzen zwischen der gesunden und der spastisch gelähmten Seite nicht nachzuweisen waren. Dementsprechend sind die Verteilungsfunktionskurven im wesentlichen identisch und laufen als Gerade. So auch bei dem in Abb. 10 angeführten Beispiel eines 1jährigen Knaben mit rechtssseitiger spastischer Hemiparese bei linkshirniger Hemiatrophia cerebri (Fall Nr. 14).

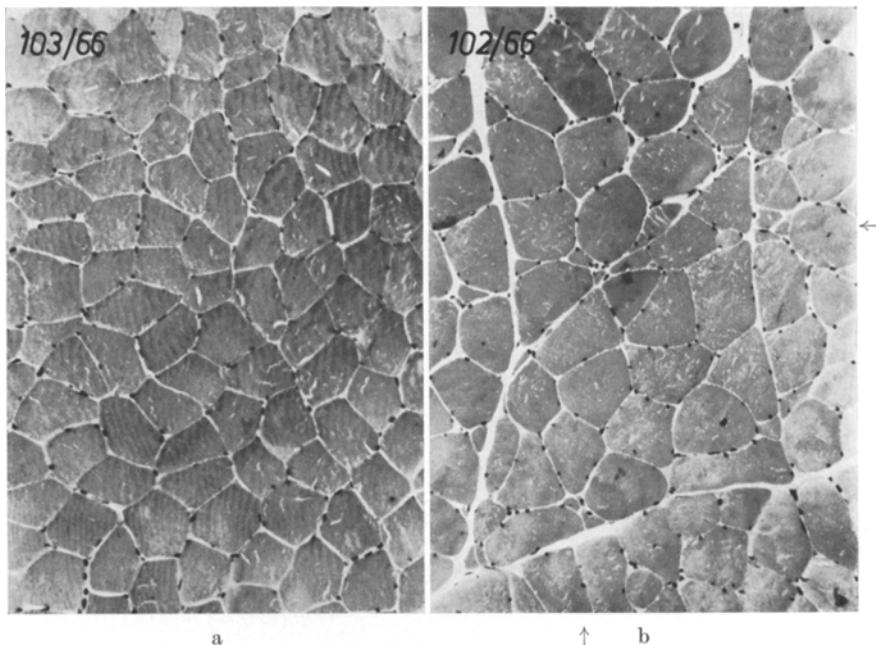


Abb. 9a und b. Histologischer Seitenvergleich bei Aktivitätshypertrophie der hemispastisch-athetotischen Seite bei 25 jährigem ♀ (Fall Nr. 13, s. Abb. 8). Korrespondierende Muskelbiopsien aus dem M. quadriceps femoris. Masson-Goldner-Färbung, Vergrößerung 200fach, Phasenkontrast

a Homogenes Querschnittsbild vom Quadriceps femoris der gesunden Seite. Regelmäßiger Aufbau aus polygonalen Muskelzellen von gleicher Größenordnung (Biopsie Nr. 103/66)

b Vergleichspräparat aus der kranken Seite (Biopsie-Nr. 102/66). Deutlich erkennbar sind kleine Gruppen hochgradig atrophischer Muskelfasern (←); überdeckende Hypertrophie der meisten Muskelfasern. Vermehrung der peripheren und zentralen Muskelzellkerne im Vergleich zu Abb. 9a

IV. Besprechung der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse zeigen, daß in 9 von 16 Fällen die Halbseitenwachstumsstörungen der spastisch gelähmten Extremitäten auch mit einer *Hypotrophie der Muskelfasern* verbunden ist. Diese kontrolaterale Muskelhypotrophie ist im M. quadriceps femoris in der überwiegenden Zahl der Fälle homogen, d. h. sie betrifft alle Fasern gleichmäßig. Sie tritt aber nicht zwangsläufig im Gefolge einer spastischen Hemiparese nach frühkindlicher Hemisphärenschädigung ein und läßt sich auch nicht mit dem jeweiligen Grad der Parese, bzw. Spastizität korrelieren (s. Tab. 2).

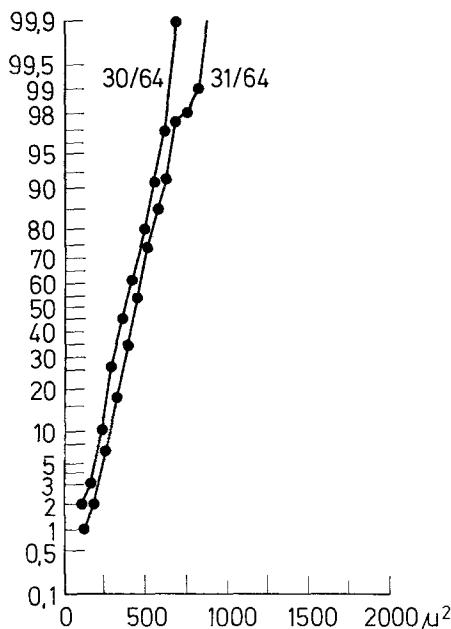


Abb. 10. Myometrischer Seitenvergleich aus dem M. quadriceps femoris bei 1 jährigem ♀ (Fall Nr. 14) mit rechtsseitiger hemipastischer Cerebralparese nach frühkindlicher Hirnschädigung. Muskelbiopsie-Nr. 30/64 = rechte, kranke Seite, Nr. 31/64 = linke, gesunde Seite. Weitgehend paralleler Verlauf der beiden Geraden (Normalverteilung der Faserquerschnittsflächen). Keine signifikante Seiten-differenz

Ein kleinerer oder auch größerer Teil der Muskelfasern der gelähmten Extremität kann insbesondere bei älteren Kindern und jugendlichen Erwachsenen von der Faserverschmächtigung ausgenommen, ja sogar einer nachfolgenden Hypertrophie unterworfen sein. Die Hypertrophie kann dabei in bestimmten Einzelfällen die Hypotrophie insgesamt mehr als aufwiegen. In einem Fall mit erheblicher Aktivitätshypertrophie ließen sich noch kleine Gruppen von atrophischen Muskelfasern ausmachen.

Gruppierte Muskelfaseratrophien sind bei Erwachsenen nach *Hemiplegien* von Fenichel u. Mitarb. histologisch dargestellt worden. Edström hat bei erwachsenen Hemiplegikern die diskrete Gruppenatrophie histochemisch nicht als „Denervations-Atrophie“, wie Fenichel vermutete, sondern als „Faser-II-Atrophie“ identifiziert. Der Autor fand bei frischen zentralen Hemiparesen innerhalb von 6 Wochen eine selektive Atrophie der aus weißen Muskelfasern zusammengesetzten motorischen Einheiten auf der gelähmten Seite. Es handelt sich dabei

um motorische Einheiten, die der phasischen und nicht der tonischen Innervation dienen. Bei hypertonen Zuständen mit Rigidität hat Edström eine Aktivitätshypertrophie der roten Fasern neben der Atrophie der weißen Fasern festgestellt. Zu einer selektiven Atrophie der weißen, für die phasische Innervation verantwortlichen „A“- (Kugelberg u. Edström) oder „Typ II“-Fasern (Engel, 1962) kommt es auch bei der Myasthenie (Engel u. McFarlin).

Damit ist die Bedeutung der gestörten Funktion für die selektive Atrophie der phasischen Muskelfasern aufgezeigt. Ebenso ist die Aktivitäts- oder Anpassungshypertrophie der tonischen Muskeln bei Rigor des Parkinson-Kranken wohl der morphologische Ausdruck einer langfristigen funktionellen Belastung.

Bei den *frühkindlichen hemispastischen Cerebralparesen* kommt es in der Mehrzahl der Fälle nach unseren Ergebnissen wenigstens im M. quadriceps femoris nicht zu einer inhomogenen, in Sonderheit gruppierten, d. h. auf bestimmte Fasertypen oder motorische Einheiten beschränkten Atrophie wie beim erwachsenen Hemiplegiker (Fenichel, Daroff u. Glaser; Edström) sondern zu einer homogenen, d. h. allgemeinen Verschmächtigung. Diese homogene Hypotrophie spricht für eine Teilnahme der Skelettmuskulatur an der Wachstumsstörung auf der zentral-paretischen Seite. Auf der Grundlage einer solchen Hypotrophie der Skelettmuskulatur kann sich aber, insbesondere bei Hervortreten athetotischer Hyperkinesen auch eine Aktivitätshypertrophie von mehr oder weniger zahlreichen Muskelfasern und motorischen Einheiten in den Muskeln der hemispastischen Seite entwickeln. Auf diese Weise kommt dann das Bild einer inhomogenen Hypotrophie mit gleichzeitiger Anpassungs- oder Aktivitätshypertrophie zustande.

Inhomogene, d. h. partielle Hypotrophie einerseits und partielle Anpassungs-, bzw. Aktivitätshypertrophie im Skelettmuskel andererseits aber sind, wie oben gezeigt wurde, der jeweilige morphologische Ausdruck eines den besonderen Funktionsverhältnissen angepaßten habitualen Innervationsmusters.

Die spastischen infantilen Cerebralparesen nehmen also gegenüber den sonstigen Hemiparesen durch die Entwicklung einer globalen homogenen Muskelhypotrophie auf der gelähmten Seite eine Sonderstellung ein. Diese ist nicht abhängig vom Grad der Parese und der Spastizität, sondern eine Begleiterscheinung der kontralateralen Wachstums- und Entwicklungsstörung. Es handelt sich dabei aber um eine reversible Muskelverschmächtigung, die unter der besonderen Belastung des spastisch oder spastisch-athetotisch in seinem Tonus und in seiner Bewegung gestörten Muskels durch eine partielle Aktivitätshypertrophie mit zunehmendem Alter der Patienten mehr oder weniger weitgehend wettgemacht werden kann. Diese Befunde einer spontanen Aktivitätshypertrophie in Bein-

muskeln der spastisch gelähmten Seite unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen krankengymnastischen Behandlung für die Rehabilitation der spastischen infantilen Cerebralparese.

Literatur

- Buchthal, F.: An introduction to electromyography. Gyldendal. Copenhagen: Nordisk 1957.
- Edström, L.: Histochemical changes in upper motor lesions, Parkinsonism and disuse atrophy, different effect on white and red muscle fibers. *Experientia (Basel)* **24**, 916 (1968).
- Engel, W. K.: Histochemistry of neuromuscular disease. Significance of muscle fiber types. *Proc. 8th Intern. Congr. of Neurology, Wien 1965, Torn. II*, p. 67.
- McFarlin, D. E.: Muscle lesions in myasthenia gravis. Discussion on *Trans. New York Academy of Science* **135**, 68 (1966).
- Erbslöh, F.: Kompensierte und dekompensierte Anpassungshypertrophie der Muskelfasern bei nukleärer Atrophie. 13. Jahrestag. Vereinig. Dtsch. Neuropathologen und Neuroanatomen, Düsseldorf 1967.
- Dietel, W.: zit. nach Dietel, W.: Über die Differentialdiagnose des lipomatös-sklerotischen Umbaues der Skelettmuskulatur. *Inaug.-Diss.*, München 1960.
- Kunze, K., Recke, Beate: Myopathic lateral sclerosis (ALS): The primary generalization of a degenerative disease of the pyramidal motorsystem—clinical, electromyographic, myometric and histological studies in 101 cases. *Proc. II. Intern. Congr. of Neurogenetics and Neuro-ophthalmology, Montreal 1967, Abstracts in Exc. Med. Int. Congr. Series* **154**, Nr. 117.
- — — Abel, Margot: Die myopathische Lateral-sklerose. Klinische, elektromyographische und biotisch-histologische Untersuchungen an 112 Kranken. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 1131 (1968).
- Reh, H. E., Ziegler, W. J.: Halbseitige Hypotrophie der Skelettmuskulatur bei infantiler hemispastischer Cerebralparese. Jahrestagung Dtsch. Ges. Neurologie Tübingen 1969.
- Fenichel, G. M., Daroff, R. B., Glaser, G. H.: Hemiplegic atrophy: Histological and etiologic consideration. *Neurology (Minneapolis)* **14**, 883 (1964).
- Shy, G. M.: Muscle biopsy experience in myasthenia gravis. *Arch. Neurol. (Chic.)* **9**, 237 (1963).
- Hoff, G.: Größenunterschied der Muskelfaserquerschnitte zwischen den einzelnen Portionen des M. Masseter beim Menschen und bei einigen Säugetieren. *Z. mikr. anat. Forsch.* **35**, 195 (1934).
- Hirsch, Th. von, Boellaard, J. W.: Methacrylsäureester als Einbettungsmittel in der Histologie. *Z. wiss. Mikr.* **64**, 1 (1958).
- Kugelberg, E., Edström, L.: Differential histochemical effects of muscle contractions on phosphorylase and glycogen in various types of fibres: relation to fatigue. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **31**, 415 (1968).
- Kunze, K., Erbslöh, F.: Automatic EMG analysis, a new approach. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **25**, 402 (1968).
- — Eine neue Methode zur automatischen Auswertung von Muskelaktionspotentialen. *Z. Psychiat., Neurol., Med. Psychol. Beiheft* **10/11**, 183 (1969).
- Little, W. J.: On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans. obstet. Soc. Lond.* **3**, 293—344 (1861).

- Pia, H. W.: Ätiologie und Pathogenese der infantilen Hemiplegie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **185**, 357 (1963).
- Reh, H. W.: Kontrolaterale Muskelatrophie bei infantiler Hemiatrophia cerebri. *Inaug.-Diss.*, Gießen 1969.
- Schiefferdecker, P.: Beiträge zur Kenntnis der Myotonia congenita, der Tetanie mit myotonischen Symptomen, der Paralysis agitans und einiger anderer Muskelkrankheiten, zur Kenntnis der Aktivitätshypertrophie und des normalen Muskelbaues. Mit klinischen Beiträgen von Prof. Dr. Schultze. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **25**, 1—345 (1903).
- Muskeln und Muskelkerne. Monographie. Leipzig: Joh. Ambr. Barth 1909.
- Schrade, Edith M.: Querschnittsflächen quergestreifter Muskelfasern bei nucleären Muskelatrophien. *Diss.*, Gießen 1970 (in Vorbereitung).
- Wilkins, R. H., Brody, J. A.: Little's Disease. (Neurological classics XV.) *Arch. Neurol. (Chic.)* **20**, 217 (1969) mit auszugsweisem Nachdruck von W. J. Little. *Trans. obstet. Soc. Lond.* **3**, 293—344 (1861).
- Wohlfart, G.: Untersuchungen über die Gruppierung von Muskelfasern verschiedener Größe und Struktur innerhalb der primären Muskelfaserbündel in der Skelettmuskulatur, sowie Beobachtungen über die Innervation dieser Bündel. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **37**, 621 (1935).
- Woolf, A. L.: Muscle Biopsy. In: *Modern Trends in Neurology*. vol. 3. Ed. by Denis Williams. London: Butterworth & Co. Publishers Ltd. 1962.
- Ziegler, W. J., Speich, H. R.: Zur Auswertung von Muskelfaserquerschnitten. Persönliche Mitteilung des Laboratoriums für angewandte Statistik, Küsnacht (Schweiz) 1969.

Dr. W. J. Ziegler
CH-4126 Bettingen
Lindengasse 7

Prof. Dr. F. Erbslöh und Dr. H. E. Reh
Neurologische Klinik und Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
D-6300 Gießen