

Zur Frage des Vorkommens der hereditären Ataxie bei Geschwistern unter besonderer Berücksichtigung der Therapie.

Von
Hans Baum.

(Aus der Dr. Hertzschen Kuranstalt, Bonn
[Ärztl. Leitung: Privatdozent Dr. König, S.n.-Rat Dr. Wilhelmy].)

(Eingegangen am 4. Oktober 1921.)

Die Friedreichsche Krankheit können wir als Prototyp der organisch bedingten hereditär-familiären Nervenleiden ansehen, die in den letzten Jahrzehnten das besondere Interesse der Neurologen in Anspruch genommen haben. Die größten Schwierigkeiten bei der eingehenden Beschäftigung mit diesem Thema bereitete zweifellos die Forschung nach der ätiologischen Seite, die auch heute noch wenig geklärt ist. Dies ergibt sich daraus, daß wir es mit einer Gruppe von Krankheiten zu tun haben, aus deren ausgesprochenem erblichen und familiären Auftreten wir den Schluß einer endogenen Entstehungsursache zu ziehen berechtigt sind. Trotzdem finden sich vielfach in der Literatur exogene Momente angegeben, die für den Ausbruch dieser Leiden mitverantwortlich gemacht werden. So ist auch bei der hereditären Ataxie nicht versäumt worden, nach äußeren Schädlichkeiten zu suchen, die man in ätiologischer Hinsicht verwerten zu können glaubte. Dem Charakter der Krankheit entsprechend fahndete man auf ein Agens bei den Erzeugern, das in spezifischer Weise durch eine Keimschädigung die Grundlage zur späteren Erkrankung hervorzurufen imstande wäre. In diesem Sinne meinte Friedreich dem Potatorium der Eltern eine gewisse Bedeutung zuweisen zu müssen, denn die Väter seiner ersten 6 Kranken waren dem Trunk ergeben. Bei der Publikation der nächsten 3 Fälle hielt er diese Ansicht nicht mehr aufrecht, da in der Familie kein Alkoholabusus vorlag. Immerhin ist in späteren Krankengeschichten Alkoholismus wiederholt angeführt, so z. B. bei Bing, Mingazzini, Seiffer, Rüttimeyer, Bäumlín, Cohn, Frey und Flatau; einige Male findet sich sogar die Angabe, daß die erkrankten Kinder im Rausche gezeugt seien. Ob man diesem Faktor eine ursächliche Rolle zusprechen kann, ist zum mindesten sehr fraglich; es dürfte dieser Noxe wohl zu viel Beachtung geschenkt worden sein. Übrigens ist bei der großen Mehrzahl der Fälle — wie

auch bei den unten eingehend beschriebenen — der Alkoholismus der Eltern mit Sicherheit auszuschließen gewesen.

Über die ätiologische Bedeutung der hereditären Syphilis für die Friedreichsche Ataxie gehen die Ansichten auseinander. Einige Autoren haben dieser Infektion besonderen Wert beigemessen, was sehr nahelag, da wir ja wissen, daß die Lues häufig Geistes- und Nervenkrankheiten in der nachfolgenden Generation verursacht. Erschwert wird die Forschung nach dieser Richtung dadurch, daß wiederholt Fälle beschrieben worden sind, in denen die Differentialdiagnose zwischen Friedreichscher Krankheit und einem Symptomenkomplex, entstanden auf dem Boden der Lues hereditaria, nicht gestellt werden konnte. Über derartige eigene Beobachtungen berichtet Oppenheim, betont jedoch, daß gewöhnlich in der Art der Entstehung und des Verlaufes beide Leiden sichere Unterscheidungsmerkmale böten. Forster nimmt die Syphilis als ätiologisches Moment in Anspruch, indem er ausführt: „Das Bild der Friedreichschen Ataxie kann durch eine hereditär-syphilitische Erkrankung vorgetäuscht werden. Ich habe aber auch Fälle gesehen, bei denen man annehmen muß, daß dies Krankheitsbild indirekt als Hemmungsbildung auf syphilitischer Grundlage entstanden war.“ Durchaus ablehnend gegenüber der Syphilis als ursächlichen Faktor verhält sich Eduard Müller, der bei seinen Kranken keine Anhaltspunkte für eine Lues gefunden hat. Doch räumt er ebenfalls ein, daß „die hereditäre Lues vielleicht imstande sei, eine symptomatologisch ähnliche Strangerkrankung zu verursachen“. Auch Friedrich Schultze, einer der besten Kenner der hereditären Ataxie, spricht sich in einer neueren Arbeit, in der er bei seinen beiden Patienten bei negativer Wassermannscher Reaktion keine Anzeichen für Syphilis feststellen konnte, gegen einen Zusammenhang mit der Lues aus. Er stützt sich dabei u. a. auf die Tatsache, daß die Erkrankung überwiegend in denjenigen Ständen auftritt, die am wenigsten Syphilis haben, besonders auch bei den einfachen Leuten auf dem Lande, daß sich ferner weder bei den Betroffenen selbst noch bei deren Eltern oder Geschwistern Zeichen einer syphilitischen Erkrankung nachweisen ließen. Desgleichen teilt Vorkastner bei zwei Kranken negativen Wassermann im Blut und Liquor mit, und Spiecker kommt bei zwei Kindern, die die Symptome der Friedreichschen Tabes zeigten bei positivem Blut-Wassermann, nachdem eine antiluetische Behandlung Besserung zur Folge hatte, zu der Ansicht, daß eine hereditäre Lues die Friedreichsche Krankheit nachgeahmt habe. Nicht unerwähnt bleiben soll der Fall von Strakosch, in dem die Wassermannsche Reaktion im Blute positiv, im Lumbalpunktat negativ ausfiel. Besonders hervorgehoben wird, daß Patient wie Geschwister keine Symptome für Lues hereditaria aufwiesen. Es ist demnach nicht

auszuschließen, daß der positive Wassermann nicht auf einer Heredosophilis beruhte, wie es der Verfasser annimmt, sondern auf einer möglicherweise später erfolgten luetischen Infektion. Jedenfalls dürfte auch dieser Fall nicht beweiskräftig genug sein, um daraus einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen hereditärer Lues und Friedreichscher Ataxie ableiten zu können.

Eine sicherlich bedeutsamere Rolle für das Zustandekommen des Leidens spielen nach einer Reihe von Autoren Geistes- und Nervenkrankheiten in der Ascendenz. In zahllosen Fällen machen sie ihren unheilvollen Einfluß bei der Nachkommenschaft geltend, z. T. bei der unmittelbar folgenden Generation, teils aber auch erst bei späteren Gliedern dieser Familie, sei es im Sinne einer homologen oder einer heterologen Heredität. Über die Bedeutung dieser Erkrankungen für die hereditäre Ataxie gibt am besten die Arbeit von Frey Auskunft, der sehr eingehende Beobachtungen über einen Stammbaum gemacht hat, der stark von Neuro- und Psychopathien mit ausgesprochener erblicher Tendenz heimgesucht war und in dessen 11. bzw. 12. Generation eine Reihe von Mitgliedern von Friedreichscher Krankheit befallen wurde. Aus der Fülle der von Frey bei diesen Familien berichteten Leiden seien angeführt: Epilepsie, Hysterie, Neurasthenie, Hypochondrie, Melancholie, *Pseudologia phantastica*, Psychose, *Eclampsia infantum*, Tremor linguae, Sprachstörungen, Strabismus, Nystagmus, zentrale Schwerhörigkeit, Rückenmarkskrankheiten, halbseitige Muskelatrophie und Chorea. Moralische Defekte, Vagabundismus und Suicidium finden sich neben gehäuft vorkommenden Degenerationszeichen ebenda erwähnt. Bemerkenswert ist, daß die Vererbung einen heterologen Typus zeigte. Die große Zahl der in den Freyschen Fällen bei den Ascendenten auftretenden Affektionen des Zentralnervensystems und die sich damit deckenden Angaben anderer Verfasser lassen gewiß die Annahme berechtigt erscheinen, daß diese Erkrankungen einen für die Entstehung der Friedreichschen Ataxie prädisponierten Boden schaffen. Es ist die Vermutung sehr naheliegend, daß von Generation zu Generation eine neuro- bzw. psychopathische Veranlagung vererbt wird, die vielleicht noch nicht spezifischer Natur ist, sondern erst mit bestimmten endogenen Bedingungen zusammentreffen muß, damit sich ein scharf begrenztes Krankheitsbild aus der Gruppe dieser Leiden entwickeln kann. Von diesen endogenen Bedingungen wird es abhängig sein, weshalb in dem einen Falle etwa eine Epilepsie und das andere Mal eine hereditäre Ataxie entsteht. Schon Friedreich maß dem hereditären Moment eine ganz besondere ätiologische Bedeutung bei und äußerte sich in seiner zweiten Veröffentlichung über dieses Thema folgendermaßen: „Obgleich Eltern oder Voreltern an keiner gleichen oder ähnlichen Affektion erkrankt, so mußte doch für die Entstehung der an

den Kindern zutage tretenden Störung eine von den Eltern übertragbare Erkrankungsdiathese als zweifellos angenommen werden, und es schien mir gerade dieses Moment bemerkenswert genug, um meine Fälle als ‚hereditäre Ataxien‘ in einer besonderen Gruppe zu vereinigen.“ Die Anschauung Friedreichs, in einer erbten Anlage den Hauptfaktor für die Entstehung des Leidens zu erblicken, ist von fast allen Seiten anerkannt worden, und hat man seitdem den familiären und hereditären Verhältnissen ein besonderes Interesse zugewandt. Wenn Friedreich hiermit auch einen Weg gewiesen hat, auf dem wir der Lösung der Ätiologiefrage vielleicht näher kommen werden, so kann uns der Begriff einer „übertragbaren Erkrankungsdiathese“ doch noch keinen ausreichenden Aufschluß über die primäre Ursache geben. Endogenen Momenten glaubte er jedenfalls die wichtigste Rolle in ätiologischer Hinsicht einräumen zu müssen, und so führte er als höchst beachtenswert an das „Auftreten der ersten Krankheitssymptome in sämtlichen Fällen zur Zeit der beginnenden oder erst kurz vollendeten Geschlechtsreife“. Es wurde von ihm die Hypothese aufgestellt, daß die Veränderungen, die sich im menschlichen Organismus in der Phase der geschlechtlichen Entwicklungsvorgänge abspielen, vielleicht einen prädisponierenden Einfluß auf die Entstehung der Krankheit haben könnten. Gestützt fand Friedreich diese Annahme durch die Beobachtung, daß bei einer Kranken nach dem Wochenbett eine rasche Verschlimmerung einsetzte, die er gleichfalls auf die besonderen Anforderungen, die zu diesem Zeitpunkt an den Körper gestellt werden, zurückzuführen geneigt war. Peiper berichtet sogar in 2 Fällen den Ausbruch des Leidens in unmittelbarem Anschluß an das Wochenbett.

In vielen Fällen stellte sich heraus, daß die Kranken aus blutsverwandten Ehen stammten; dies erwähnen Cassirer, Bing, Bäumlín, Rankin, Seeligmüller. Das gleiche trifft auch auf unser erkranktes Geschwisterpaar zu, dessen Eltern Geschwisterkinder sind. Hübscher hebt die Konsanguinität als erheblich belastendes Moment hervor, und Frey, der bei seinem Stammbaum eine vielfach sich wiederholende Blutsverwandtschaft väterlicher- und mütterlicherseits fand, macht dieselbe „in erster Linie“ für das Auftreten der Krankheit verantwortlich. Es ist einleuchtend, daß bei einem Sproß, dessen Eltern aus der gleichen neuropathischen Familie stammen, sehr leicht eine Summierung von keim-schädigenden Faktoren stattfinden kann, wodurch die Vererbung einer Erkrankungsdiathese im Sinne von Friedreich um so wahrscheinlicher wird. Hiermit übereinstimmend berichtet Frey über die Zunahme der Morbidität bei einem zweiten Stammbaum, bei dem doppelte Konsanguinität vorlag. Während in der ersten Generation nur ein Individuum an Ataxie erkrankte, die zweite verschont blieb, wurden in der dritten 3 Enkel von diesem Leiden befallen. Interessant

ist diese Beobachtung ferner wegen der darin zum Ausdruck kommenden homologen Heredität. Eine direkte Vererbung der Friedreichschen Krankheit wurde vielfach bestritten, doch mit Unrecht; daß sie allerdings nicht sehr häufig ist, ergibt sich aus dem Wesen der Erkrankung, die wohl in den meisten Fällen eine Eheschließung verbietet. Berücksichtigt man aber, daß auch bei diesem Leiden Fälle mit weniger ausgeprägten Symptomen und *Formes frustes* auftreten können, dann darf man die Möglichkeit einer unmittelbaren Übertragung der Krankheitsanlage auf die Nachkommenschaft nicht von der Hand weisen. Mendel beschreibt ein ataktisches Geschwisterpaar, dessen Mutter und Großmutter an der gleichen Krankheit litten, Peiper stellte das Leiden bei Mutter und Tochter fest, Raymond bei einem Patienten, dessen Mutter und Großvater mütterlicherseits, sowie zwei seiner Tanten und die beiden jüngsten Söhne einer dieser dieselben Erscheinungen boten. Es drängt sich hier die Frage auf, ob wir für die letzteren Fälle von vornherein die Übertragung einer ganz spezifischen Erkrankungsdiathese annehmen müssen, auf deren Boden sich nur eine Friedreichsche Krankheit und nichts anderes entwickeln kann, oder ob es sich um die Vererbung einer allgemeinen neuro- oder psychopathischen Anlage handelt, die eine gewisse Variationsbreite besitzt, d. h. die an sich zu einer Reihe von Gemüts- oder Nervenleiden führen kann und erst bestimmte Gestaltung erfährt unter dem Einfluß spezifischer, sicherlich endogen bedingter Faktoren, die uns noch unbekannt sind.

Sehen wir jetzt von dem Moment der familiären und hereditären Belastung ab, so bleiben noch rein exogene Schädlichkeiten zu berücksichtigen, die man zur Lösung der Ätiologiefrage angeführt hat. Besondere Aufmerksamkeit wurde den akuten Infektionskrankheiten zugewandt, deren Auftreten vielfach als Entstehungsursache der Ataxie angeschuldigt worden ist. Es wurde in der Bewertung dieses Faktors entschieden zu weit gegangen, wenn man die Friedreichsche Krankheit als ein postinfektiöses Leiden ansprach, und ist daher diese Hypothese später fallen gelassen worden. Lannois und Porot scheinen in ihrer Arbeit von 1905 „*Le coeur dans la maladie de Friedreich*“ allerdings noch auf dem Boden der alten Infektionstheorie zu stehen, wenn sie die Ansicht vertreten, daß die Erkrankung des Herzens — es lag in ihrem Falle eine chronische Myokarditis vor — und die Affektion des Nervensystems auf einer gemeinsamen Basis durch dieselbe toxisch-infektiöse Ursache entstanden sei. Anamnestisch stellten sie eine fieberhafte Erkrankung mit meningitischen Erscheinungen und Krämpfe fest, an die sich bald die ersten Symptome der Ataxie anschlossen. Wenn wir auch heute den fieberhaften Infektionen diese bedeutsame Rolle nicht mehr zuweisen, so darf dennoch nicht jeglicher Zusammenhang zwischen ihnen und der hereditären Ataxie gelegnet werden. Recht

häufig ist der Ausbruch des Leidens im unmittelbaren oder baldigen Anschluß an eine solche Erkrankung beschrieben, so werden zitiert: Typhus von Rütimyer und Mingazzini, in 3 Fällen eine fieberhafte Affektion von typhösem Charakter von Fornario, Masern von Frey, Stein, Mackenzie und Armand-Delille et Feuillé, Scharlach von Cohn, Rütimyer, Wutscher und Frey, Influenza von Besold und Hübscher, Chorea von Frey und Rütimyer, Dysenterie von Simon, ferner noch Keuchhusten, Pneumonie und Variola. Wiederholt wird auch Verschlimmerung der Ataxie nach Überstehen einer dieser Krankheiten mitgeteilt. Welche wechselseitigen Beziehungen dürfen hier nun angenommen werden? Sicherlich können die Infektionskrankheiten nicht das eigentliche ursächliche Moment darstellen; denn wie sollten die verschiedenen Infektionen imstande sein, alle in gleicher Weise durch ihre spezifische Noxe dasselbe komplizierte Krankheitsbild hervorzurufen! Sind aber ganz bestimmte endogene Vorbedingungen erfüllt, d. h. liegt die Erkrankungsdiathese bereits im Organismus begründet, so finden sie ein prädisponiertes Angriffsgebiet vor, in dem sie nach dem Gesetz des *Locus minoris resistentiae* ihren schädigenden Einfluß geltend machen können und die bis dahin latente Krankheit auszulösen in der Lage sind. Neben dieser lokalen Einwirkung rufen sie in den meisten Fällen eine starke Schwächung des gesamten Körpers hervor, die an sich schon den Ausbruch des Leidens begünstigt. Es kommt den Infektionskrankheiten also zweifellos die Rolle eines Agent provocateur zu, was besonders von Allen Star betont wird, der ihnen neben der hereditären Anlage eine große Bedeutung beimißt. Interessant und erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine Tatsache, auf die Friedreich bereits aufmerksam gemacht hat, nämlich die häufige Erkrankung der Ataktiker an Typhus. Von seinen 9 ersten Fällen wurden 6 von Typhus betroffen, davon verliefen 5 tödlich. Es findet sich in Friedreichs zweiter Veröffentlichung folgender Passus: „Fast möchte man sich zu der Annahme berechtigt halten, als ob den an Ataxie leidenden Kranken eine größere Disposition zu Abdominaltyphus und eine geringere Widerstandsfähigkeit gegen den in den Organismus gelangten Infektionsstoff zukäme.“ Entsprechend berichtet Frey bei den Angehörigen einer Linie seiner Friedreichkranken über verminderte Widerstandskraft gegen Typhus, dem mehrere Mitglieder zum Opfer fielen. Ob es sich in diesen Fällen nur um ein zufälliges Auftreten dieser an sich so häufigen Infektionskrankheit handelt, oder ob tatsächlich eine gewisse innere Beziehung besteht, die in einer größeren Disposition zu dieser Erkrankung zum Ausdruck kommt, läßt sich wohl schwerlich entscheiden. Jedenfalls sind wir nicht berechtigt, dem Typhus in ätiologischer Hinsicht eine Sonderstellung gegenüber den übrigen akuten Infektionen einzuräumen, sondern er kann auch nur

als auslösendes Moment in Frage kommen. In diesem Sinne sollen auch Traumen wirken können, wie von einigen Seiten behauptet wird. Als Kuriosum sei ein Fall von Mendel angeführt, wo sich ein angeblich ganz akuter Beginn des Leidens im Anschluß an einen großen Schrecken eingestellt haben soll. Wir kommen somit in der Ätiologiefrage zu dem Ergebnis, daß uns das sicherlich wichtige Moment der Heredität allein keine genügende Aufklärung geben kann, sondern wir immer noch bestimmte endogene Bedingungen voraussetzen müssen, die aber völlig in Dunkel gehüllt sind.

Das gleiche gilt auch von der Pathogenese der Friedreichschen Ataxie, wie überhaupt von der großen Gruppe der hereditären Nervenkrankheiten. Bing hat zwar den Versuch gemacht, die Pathogenese mit Hilfe der „Ersatztheorie“ von Edinger zu erklären, doch hat sich dagegen berechtigter Widerspruch erhoben. Es fußt die Edingersche Anschauung auf der Lehre vom Gleichgewichtszustand der Gewebe im Organismus. Wird dieser in irgendeiner Weise gestört, so werden gewisse Zellverbände eine Schwächung erfahren, während andere in Wucherung übergehen, um auf diese Weise eine normale Gewebsspannung aufrechtzuerhalten. Unter geregelten Verhältnissen ist der Ersatz dem Aufbrauch von lebendiger Substanz, den jede Funktion bedingt, angepaßt. Als Schädigung soll nun nach Edinger einerseits bei normalem Ersatz eine übermäßige Funktion, andererseits bei normaler Funktion ein ungenügender Ersatz wirken können. Für die Friedreichsche Krankheit glaubte er eine Ersatzstörung in dem hypoplastisch angelegten Rückenmark als zugrunde liegend annehmen zu dürfen. Diesen Gedankengang führte Bing weiter aus, der gerade die hereditäre Ataxie als geeignetstes Beispiel für den Beweis der Gültigkeit der Edingerschen Theorie ansah. Er suchte den Nachweis zu erbringen, daß der Aufbrauch des hypoplastischen Organs in einem bestimmten Abhängigkeitsverhältnis stände zu den Anforderungen, die an dasselbe gestellt würden, und daß sich daraus die Reihenfolge des Auftretens der einzelnen Krankheitserscheinungen erklären ließe. Entsprechend der Theorie müßten zunächst diejenigen Bahnen des Nervensystems der Abnützung anheimfallen — ein mangelhafter Ersatz vorausgesetzt —, die am meisten in Anspruch genommen würden. Es seien dies die zentripetalen Bahnen der Bewegungs- und Tonusregulation. Klinisch käme ihre Degeneration in der Ataxie zum Ausdruck, dem ersten Symptom unserer Krankheit. Daß diese Koordinationsstörung zuerst an den Beinen einsetze und meist erst viel später an den Armen, ergäbe sich aus der größeren funktionellen Inanspruchnahme der unteren Extremitäten im Kindesalter, dem häufigsten Zeitpunkt für den Beginn des Leidens. Wenn auch zunächst die Bingschen Ausführungen eine Reihe von Anhängern fanden, so haben sie sich in neuerer Zeit doch

nicht als stichhaltig behaupten können. Wie wenig die Edingersche Ersatztheorie imstande ist, uns die Pathogenese der Friedreichschen Krankheit, die nach Bing den Typus einer Aufbrauchserkrankung darstellen sollte, zu erklären, wird u. a. von Eduard Müller und Friedrich Schultze betont. Der letztere Autor weist neben anderen wichtigen Momenten auf das normale Verhalten der Pupillen hin, das ganz im Widerspruch stehe zu dem, was man entsprechend der Abnützung durch häufige Funktion erwarten sollte. Schultze führt aus: „Es werden doch z. B. die Pupillen durch die so vielfach auf sie einwirkenden Licht- und Akkommodationsreize stark und dauernd in Anspruch genommen, wenn auch nicht im Schlafe, und dennoch pflegen sie gewöhnlich auch bei jahrzehntelanger Dauer der Erkrankung überhaupt nicht zu erkranken. Das gleiche gilt doch auch für die Funktion der Sinnesorgane, für die Funktion des Magens und des Darmes und der Blase, und dennoch fehlen fast stets dauernd Erkrankungen derselben. Es erscheint also die Annahme Bings als eine Annahme ad hoc.“ Im gleichen Sinne äußert sich auch Eduard Müller, der auf das Fehlen von Pupillen- und Sehnervenstörungen aufmerksam macht. Wir schließen mit ihm die Frage der Pathogenese: „Nicht die Funktion, sondern die Eigenart der abnormen kongenitalen Veranlagung schafft in letzter Linie das klinische Bild.“

Im folgenden gebe ich die Krankengeschichte eines an hereditärer Ataxie leidenden Geschwisterpaares wieder, das in der Dr. Hertzschen Privat-Heil- und Pflegeanstalt zu Bonn beobachtet wurde.

Fall 1. Die 21jährige K. H. wurde am 27. V. 1919 in die Dr. Hertzsche Klinik zu Bonn aufgenommen.

In der Ascendenz ist von Geistes- und Nervenkrankheiten nichts bekannt, die Großmutter väterlicherseits leidet seit etwa 30 Jahren an einer sehr schweren Arthritis deformans mit vollkommener Versteifung fast aller Gelenke. Beide Eltern der Patientin leben und sind gesund, hervorzuheben ist, daß sie Geschwisterkinder sind. Ein 17jähriger Bruder ist an dem gleichen Leiden wie sie selbst erkrankt, während zwei jüngere Geschwister vollkommen gesund sind. Eine Schwester, die im Alter zwischen den beiden Kranken stand, war Hämophile und ist bei Eintreten der ersten Menses verblutet.

Während der Gravidität wurden seitens der Mutter keine Besonderheiten wahrgenommen, die Geburt erfolgte in Steißlage und nahm normalen Verlauf. Das Kind entwickelte sich gut, lernte mit 10 Monaten laufen und sprach vor Ablauf des ersten Jahres. Die Zahnentwicklung war normal. Mit 5 Jahren erkrankte sie an Brechdurchfall, der das Gesamtbefinden sehr ungünstig beeinflusste und von dem sie sich erst nach 1 Jahr ganz erholte. Während dieser Zeit war sie leicht zu Traurigkeitsausbrüchen geneigt. In der Schule hat Patientin anfangs sehr gut und leicht gelernt, in den letzten Jahren wohl etwas langsamer, bewies aber stets eine recht gute Auffassungsgabe und kam bis zur Unterprima.

Der Beginn des jetzigen Leidens fällt in das 13. bis 14. Lebensjahr, etwa zu gleicher Zeit traten die ersten Menses ein. Als früheste Krankheitserscheinung zeigte sich eine leichte Unsicherheit und Schwäche in den unteren Extremitäten, die sich zunächst beim Springen und Spielen bemerkbar machte. Diese Störung

wies deutlich einen allmählich zunehmenden Charakter auf, indem sich im Laufe der Zeit eine langsam sich steigernde Schwerfälligkeit im Gebrauche der Beine geltend machte. Schon frühzeitig fiel ferner auf, daß Patientin den Kopf nach vornüber hängen ließ. Das Gehvermögen verschlechterte sich mehr und mehr durch die großer werdende Unsicherheit der unteren Extremitäten. Seit 1914 wurde der Gang torkelig, und klagte Patientin über Schwindel. Vor allem machten ihr Drehbewegungen sehr viel Mühe, die Füße boten nicht mehr genügend Halt, so daß Patientin oft hinfiel und sich häufiger dabei den Fuß verstauchte. Eine ärztliche Untersuchung aus dieser Zeit förderte nichts Besonderes zutage, das Krankheitsbild wurde auf einen „nervösen Zustand“ zurückgeführt. Die allgemeine körperliche Entwicklung war eine gute. Im Jahre 1915 erlitt sie eine Fraktur des rechten Fußes. Aus einem späteren Untersuchungsbefund (August 1916) ist nur zu erwähnen, daß damals ein nach links schwankender Gang konstatiert wurde und Stehen auf einem Bein unmöglich war. Auch von dieser Seite wurde keine Diagnose gestellt. Die Schwindelgefühle machten sich immer stärker bemerkbar und traten selbst beim Drehen des Kopfes auf. Zugleich zeigte sich eine geringe Unsicherheit der Hände, die ganz allmählich zunahm. Das Schreiben fiel der Patientin schwer, die Schrift bekam ein zitteriges Aussehen. Der sie letztthin behandelnde Arzt wandte seit 1. II. 1919 Hypophysisinjektionen an; danach trat nach Aussage der Eltern eine ausgesprochene Besserung ein. Patientin sei frischer, froher und leistungsfähiger geworden. Trotz negativer Wassermannscher Reaktion erhielt sie Modenolinspritzungen (Arsen-Quecksilberpräparat), die sehr ungünstig auf das Befinden wirkten, so daß nach der 10. Injektion die Kur abgebrochen wurde. Erst nach dem Aussetzen dieses Mittels besserte sich der Zustand wieder, und soll auch die Schrift nicht mehr so zitterig gewesen sein.

Die Untersuchung ergab, daß es sich um ein übermittelgroßes, kräftig gebautes junges Mädchen handelt mit gut entwickelter Muskulatur und in gutem Ernährungszustande befindlich. Es bestehen keine Ödeme und keine Drüsenschwellungen. Die Haut- und Gesichtsfarbe ist gesund, die Schleimhäute sind ausreichend durchblutet. Abgesehen von angewachsenen Ohr läppchen beiderseitig lassen sich keine Stigmata degenerationis nachweisen. Auffallend ist, daß Patientin den Kopf sehr stark nach vorne hängen läßt. Bei allen Bewegungen desselben klagt sie über Schwindelgefühle, die sie derart beschreibt, daß „alles durcheinander schimmert“.

Der Schädel ist regelrecht gebaut, am Hinterkopf beiderseits gleichmäßig schwach klopfempfindlich, in Scheitelhöhe stärker und zwar rechts mehr als links. Eine in der Medizinischen Klinik gemachte Röntgenaufnahme des Kopfes ergibt keinen pathologischen Befund. Zähne und Gaumen zeigen keinerlei krankhafte Veränderungen.

Die Pupillen sind gleich weit und rund, reagieren prompt auf Lichteinfall und Konvergenz und lassen deutlichen Hippus erkennen. Beide Augen können nach allen Richtungen frei bewegt werden, doch tritt dabei deutlicher Nystagmus auf: Beim Blick nach links zeigt sich N. horizontalis, beim Blick nach rechts und bei Punktfixation in der Nähe N. rotatorius.

Der Bericht über eine eingehende ophthalmoskopische Untersuchung durch Prof. R. enthält: Beiderseits Medien klar, Pupillen o. B. Augenhintergrund vollkommen intakt, Papillen ganz normal. Keinerlei Herdveränderungen weder in der Maculagegend noch in der äußeren Peripherie. Ganz geringe Kurzsichtigkeit. Dem Befund entsprechend vortreffliche Sehfunktionen: beiderseits volle Sehschärfe ($\frac{5}{5}$) mit $-0,75$ Dioptrien. In der Nähe wird kleinste Druckschrift fließend gelesen. Gesichtsfeld beiderseits normal weit. Keine Störungen des Farbensinnes. Kleinste Farbmuster werden zentral prompt und richtig erkannt. Stillings Tafeln werden alle richtig gelesen. Bei Rechts- und Linkswenden des Blickes deutlicher Nystag-

mus. Es besteht eine ausgesprochene Insuffizienz besonders des rechten *M. rectus internus*, indem der rechte Augapfel unter der deckenden Hand deutlich nach außen abweicht, nach Freigabe des Auges aber sofort sich auf ein in der Nähe vorgehaltenes Objekt richtig einstellt. Diese harmlose und sehr häufige Störung in der Gleichgewichtslage der Augäpfel ist wesentlich für das flüchtige und stets rasch vorübergehende Auftreten von Doppelbildern in den verschiedenen Abschnitten der Blickfeldperipherie mit verantwortlich zu machen (auch der Nystagmus spielt dabei mit). Dagegen ist eine eigentliche Augenmuskellähmung oder auch nur Parese eines Muskels bestimmt nicht vorhanden.

Es besteht eine *protrusio bulborum* geringfügigen Grades. Das Stellwagsche Phänomen ist positiv, Graefes und Moebius' Symptom negativ. Die Cornealreflexe erfolgen rechts und links prompt, dagegen fehlt der Conjunctivalreflex beiderseits.

Der *N. trigeminus* zeigt an den typischen Punkten keine Druckempfindlichkeit.

Im Gebiet des *N. facialis* sind in der Ruhe keinerlei Asymmetrien vorhanden, ebenso erfolgt die Innervation in allen Ästen auf beiden Seiten gleichmäßig.

Die nicht belegte Zunge wird gerade herausgestreckt, ohne ein Zittern aufzuweisen. Auffällig ist dabei eine erhebliche Verlangsamung in ihren Bewegungen.

Die Prüfung des Gehör-, Geruch- und Geschmacksinnes ergibt keine Störungen.

Sehr beachtenswert ist die Veränderung der Sprache. Sie ist deutlich verlangsamt und klingt leicht nasal.

Die augenfälligsten Erscheinungen des Leidens bieten sich dar bei eingehender Untersuchung der Extremitäten. Die Motilität der Arme ist vollkommen frei, es sind keine Spasmen oder Lähmungen vorhanden. Pro- und Supination wird gut und sicher ausgeführt. Die grobe Kraft der Arme und Hände ist in keiner Weise herabgesetzt. Beide Handgelenke sind sehr locker (die Mutter zeigt dieselbe Eigentümlichkeit). Auffallend ist ferner eine erhebliche Hypotonie in den Interphalangealgelenken; die Endphalanx des Daumens kann fast bis zum rechten Winkel hyperextendiert werden. Die Biceps-, Triceps- und Periostreflexe sind rechts wie links in gleicher Stärke gut auslösbar. Es besteht keine pathologische Druckempfindlichkeit der Nervenstämmе. Bei Vornahme der Prüfungen auf Ataxie ergibt sich folgendes: Beim Fingernasenversuch gerät die linke Hand in mäßig starke Schwankungen und fährt einige Male an der Nasenspitze vorbei. Das Schwanken dauert noch fort, nachdem der Zeigefinger bereits die Nase erreicht hat und dann diese Stellung einhält. Mit der rechten Hand gelingt die Prüfung ohne nachweisbare Störung. Beim Finger-Fingerversuch tritt dieselbe Unsicherheit der linken Hand in Erscheinung. Läßt man die Patientin die beiden Zeigefinger einander nähern, so macht der linke ausgiebige schwankende Bewegungen, die andauern, wenn versucht wird, die genäherten Finger einige Augenblicke ruhig gegenüber zu halten. Daß auch die rechte Hand von einer gewissen Schädigung der Koordination betroffen ist, kommt deutlich in der Schrift zum Ausdruck, die stark zitterig und ausfahrend ist.

Die Betrachtung der unteren Extremitäten ergibt bei im allgemeinen gut entwickelter Muskulatur eine auffallende Verringerung des Umfanges der Unterschenkel oberhalb der Malleolen und eine starke Aushöhlung des medialen Fußgewölbes, ferner die unverhältnismäßige Größe des hallux beider Füße. (Eine stark entwickelte große Zehe soll nach Aussage der Mutter eine Familieneigentümlichkeit sein.) Nach Entblößen der Beine trat ein leichtes Zittern und Wogen in der Quadricepsgruppe ein. Die genaue Messung des Umfanges der Oberschenkel ergibt rechts gegen links keine Differenzen, dagegen für das proximale Ende der Unterschenkel (10 cm unterhalb des *margo inf. patellae*) rechts 36,5 cm, links 38 cm. Der Umfang oberhalb der Malleolen beträgt beiderseits 21 cm.

Die grobe Kraft der unteren Extremitäten ist gut bis auf die vom N. peroneus versorgten Muskelgruppen (Mm. tibialis anticus, extensor hallucis longus, extensor digitorum longus et brevis, peroneus longus et brevis), die eine gewisse Schwäche aufweisen. Bei Dorsalflexion des Fußes gelingt es ganz leicht, auch wenn Patientin die äußerste Kraft zur Fixierung dieser Stellung anwendet, den Fuß plantarwärts zu bewegen, während der Versuch der Dorsalflexion des plantar flektierten Fußes auch bei stärkster Kraftanwendung nicht gelingt. Lenkt man die Aufmerksamkeit auf die Fußmuskulatur, so findet sich eine leichte Atrophie der kleinen Muskeln sowohl des Fußrückens wie der -sohle, insbesondere der dem N. peroneus angehörigen (Ext. digit. brevis). Die Sehnen der Planta pedis, die eine erhebliche Hyperhidrosis aufweist, fühlen sich sehr stark gespannt an.

Einschränkungen der aktiven und passiven Motilität sind an den Beinen nicht vorhanden, jedoch werden die Bewegungen mit großer Unsicherheit ausgeführt. Beim Kniehackenversuch rechts wie links fährt die Ferse unter groben Schwan- kungen zunächst mehrere Male an der Patella vorbei, bevor sie das Ziel erreicht. Ein ähnliches Schwanken tritt auch ein, wenn Patientin im Sitzen oder Liegen ver- sucht, die untere Extremität frei von der Unterlage zu erheben und in einer bestimm- ten Stellung zu halten.

Im Vordergrund des Krankheitsbildes steht die eigenartige Gehstörung, die ganz besonderes Interesse beansprucht. Während schon beim Stehen der Körper in leichtes Schwanken gerät, tritt diese Störung der Koordination bestimmter Muskelgruppen bei der Fortbewegung in viel stärkerem Maße in Erscheinung. Der Gang ist äußerst unsicher und breitbeinig und erinnert lebhaft an den eines Be- trunkenen. Auffallend ist dabei die Haltung des Kopfes, der nach links unten ge- senkt ist. Pat. taumelt beim Geradeausgehen nach beiden Seiten; beim Versuch plötzlich stehen zu bleiben und beim Umdrehen nimmt das Torkeln noch erheblich zu. Erhöht wird diese Unsicherheit noch dadurch, daß die Fußgelenke, besonders das linke, sehr locker sind und bei jeder Bewegung schmerzhaft umknicken (Pat. trägt deshalb seit längerer Zeit eine lederne Fußgelenkstützkappe, die ihr einigen Halt bietet). Läßt man die Kranke einige Schritte ohne Schuhe und Strümpfe gehen, erreicht die Ataxie ihren höchsten Grad, indem Pat. ständig in Gefahr ist hinzustürzen. Das Rombergsche Zeichen ist deutlich positiv. Bei wiederholten Versuchen fällt sie jedesmal nach rechts hinten.

Die Sehnenreflexe der unteren Extremitäten bieten ebenfalls ein pathologisches Verhalten dar: Der Patellarreflex ist beiderseits sehr erheblich herabgesetzt und nur mit Jendrassik eben (!) schwach auslösbar, dagegen sind die Achillessehnenreflexe vollkommen erloschen.

Die Hautreflexe sind intakt: Das Babinskische und Oppenheimsche Phänomen fehlen.

Am Rumpfe ergibt die Untersuchung das Vorhandensein der Bauchdecken- reflexe in allen vier Quadranten. Vasomotorisches Nachröten tritt sehr langsam, dann aber deutlich auf. Die mechanische Muskeleirregbarkeit ist auf ein Minimum herabgesetzt.

Eine genaue Prüfung der Sensibilität lenkt die Aufmerksamkeit auf das Pero- näusgebiet, das beiderseits Störungen aufweist, während am ganzen übrigen Körper ein normales Verhalten sämtlicher Gefühlsqualitäten besteht. Reagenzgläser, die mit verschieden temperiertem Wasser gefüllt sind, werden hier häufig verwechselt. Doch ist diese Verwechslung von Kalt und Warm nicht an kontinuierliche, sondern an voneinander getrennt liegende, mehr inselförmige Bezirke gebunden. Nadel- stiche werden in der oberen Hälfte des Unterschenkels außen stärker als innen — mit scharfer Grenze am medialen Tibiarande —, in der unteren Hälfte innen stärker als außen und auf dem Fußrücken wechselnd mehr oder weniger schmerzhaft emp-

funden. Bei Prüfung der Tiefensensibilität zeigt sich eine deutliche Unsicherheit in der 2. bis 5. Zehe. Das Lagegefühl bei passiven Bewegungen ist an der großen Zehe normal, bei den übrigen Zehen werden vorwiegend falsche Angaben gemacht; meist hat Pat. eine vorgenommene Lageveränderung garnicht oder nur als Berührungsempfindung wahrgenommen. Daher werden Nachahmungen einer passiv veränderten Stellung der Zehen — mit Ausnahme der großen Zehe — nur unsicher ausgeführt.

Die elektrische Untersuchung der unteren Extremitäten ergibt bei faradischer Reizung vom N. peroneus aus rechts abgeschwächte, links prompte Zuckung. Bei direkter Reizung der Muskeln zeigt die rechte Peroneusgruppe mit Ausnahme des M. ext. hallucis longus herabgesetzte elektrische Erregbarkeit, links findet sich an der ganzen Unterschenkelmuskulatur normale Reaktion. Bei Prüfung der faradischen Schmerzhaftigkeit fallen wieder einzelne insuläre Bezirke an beiden Unterschenkeln auf, in denen die Schmerzempfindung herabgesetzt ist.

Die inneren Organe weisen folgenden Befund auf: Der Isthmus der Schilddrüse sowie beide Lappen sind deutlich palpabel, der rechte ist stärker entwickelt als der linke. Lungen: o. B. Das Herz liegt in normalen Grenzen (keine Thymusdämpfung), die Töne sind rein, Geräusche nicht vorhanden. Der Puls ist regelmäßig und beträgt 90; Blutdruckmessung nach Riva - Rocci ergibt 92 mm Hg. Abgesehen von einer Druckschmerzhaftigkeit oberhalb des Nabels in der Duodenalgegend zeigen die Bauchorgane nichts Abnormes.

Der Urin ist frei von Eiweiß und Zucker, enthält kein Indikan, keine Gallensäuren und -farbstoffe, kein Urobilin oder Urobilinogen. Sediment o. B.-Wassermann negativ.

Besondere Beachtung verdient noch das psychische Verhalten der Pat. Es fällt zeitweise eine größere Empfindlichkeit auf, die sowohl auf körperlichem Gebiete bei der elektrischen Untersuchung und bei Palpation, wie auch in der Stimmung zum Ausdruck kommt und zum Teil sicherlich mit der psychischen Erregung durch die vielfachen Untersuchungen zusammenhängt. Die Kranke muß mitunter, ohne daß sie es will, weinen und kann bald darauf wieder vergnügt sein und lachen. Sie empfindet das Zwangsmäßige dieser Inkongruenz sehr wohl, wie sie überhaupt mit guter Beobachtungsgabe die langsam aufgetretenen Störungen ohne Übertreibung referiert und in ihren Schilderungen eine scharfe Kritik übt. Auch sonst beweist sie in der Unterhaltung eine vollwertige, über dem Durchschnitt stehende Intelligenz.

Bei einem Vergleich der Physiognomie der Mutter und des Bruders, die mit ihr hier weilen, fällt eine gewisse Plumpheit und grobe Modelung der Gesichtszüge der Pat. auf, die sich erst mit zunehmender Erkrankung ausgebildet haben soll. Bestätigt wird dies durch Photographien aus den Jugendjahren, die eine deutliche Differenz der Gesichtskonturen von früher und jetzt erkennen lassen.

Wegen zunehmender Beschwerden im linken Fuß wird Dr. E. konsultiert. Pat. klagt abgesehen von mechanischen Druckstellen über Schmerzen in der Planta pedis. Die Sehnen fühlen sich hier stärker gespannt an; Dr. E. schlägt zur Verminderung der kontraktiven Spannung eine kleine Sehnenincision vor, gegen die aber aus neurologischen Gründen (Wahrscheinlichkeit der Progredienz der Muskelveränderungen) Bedenken erhoben werden. Am 1. VI. 1919 reist Pat. in Begleitung der Mutter ab.

Prof. F., der die Kranke während des 5tägigen Aufenthaltes in der Klinik gleichfalls untersucht hat, empfiehlt zur Behandlung eine Seekur auf Sylt, vorwiegend vegetarische Ernährung, Maßhalten des Körpergewichtes und längere Injektionskuren von Hypophysen- und Darreichung von Schilddrüsen- und Ovarialpräparaten.

Am 11. II. 1920 kommt Pat. zu einer Nachuntersuchung. In der Zwischenzeit hat sich das subjektive Befinden, wie Pat. und Mutter in übereinstimmender Weise angeben, erheblich gebessert. Sie ist viel vergnügter, reger und lebensfroher geworden, betätigte sich gern, zeigte nur vorübergehend leichte Verstimmung. Schwindel und Druckgefühle auf dem Kopf haben beträchtlich nachgelassen und fehlten zuweilen vollständig. Das Lesen machte keinerlei Schwierigkeiten, und studierte Pat. gern. Die Schrift wies wechselndes Verhalten auf, zeitweise war sie leidlich leserlich, dann setzte wieder bedeutende Verschlechterung ein besonders nach körperlichen Anstrengungen und Aufregungen. Das Gehvermögen hat sich nicht wesentlich gebessert. Am Arm geführt unternahm Pat. täglich $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ stündige Spaziergänge, wonach sich oft starke Ermüdung bemerkbar machte. Bei mehreren Versuchen, im Zimmer eine kurze Strecke ohne Stütze zu gehen, fiel sie hin.

Therapeutisch ist in der Zwischenzeit eine beiderseitige Achillotomie ausgeführt worden. Pat. hat trotzdem bei jedem Schritt das Gefühl, „als ob die Sehne zu kurz und nicht elastisch genug sei“. Hypophysininjektionen sind seit dem 1. II. 1919 anhaltend fortgesetzt worden, und zwar erhielt Pat. etwa 100 Einspritzungen von Suprarenin-Hypophysin (Knoll) und 13 Einspritzungen von Hypophysinum purum (Schering). In der Zeit vom 15. VIII. bis 2. X. nahm sie ca. 110 Schilddrüsen-tabletten in steigender Dosierung. Von weiteren organtherapeutischen Präparaten erhielt Pat. seit dem 12. XI. Oophorintabletten (Freund und Redlich) bis zu 6 Tabletten pro die, zur Anregung des Appetits und Förderung der Verdauung ferner täglich Pankreontabletten. Zur Besserung des Gehvermögens wurde ein Versuch mit Elektrisieren gemacht, der aber keinen dauernden Erfolg zeitigte.

Befund der Nachuntersuchung vom 11. II. 1920:

Pat. zeigt gutes Aussehen und frischen Gesichtsausdruck. Der Schädel ist nicht klopfempfindlich.

Die Pupillen sind maximal weit und rund, rechts gleich links. Die Lichtreaktion ist prompt, es tritt dabei deutlicher Hippus auf. Die Konvergenzreaktion ist vorhanden. Bei Blickrichtung nach rechts fällt eine Verlangsamung der Augenbewegungen auf und ein sehr geringer Nystagmus rotatorius. In linker Endstellung zeigt sich minimaler N. horizontalis, bei Punktfixation kein N. Die Conjunctivalreflexe fehlen, die Cornealreflexe sind beiderseits vorhanden. N. trigeminus ist nicht druckempfindlich, N. facialis wird symmetrisch innerviert.

Die Schilddrüse ist rechts eben palpabel, links dagegen nicht.

Obere Extremität: Grobe Kraft gut. Kein tremor digitorum. Beim Fingernasenversuch fährt die linke Hand stets vorbei.

Untere Extremität: Grobe Kraft herabgesetzt. Das rechte Bein kann fast bis zum rechten Winkel, das linke nur bis zu 60° mit geringerer Kraft von der Unterlage gehoben werden. Die Schwäche macht sich besonders auch im Peroneusgebiet, am meisten rechts, bemerkbar. Spasmen bestehen nicht. Die Sprunggelenke sind deutlich hypotonisch.

Das Kniephänomen ist mit Hilfe des Jendrassik schwach auslösbar. Die Achillesreflexe fehlen. Beiderseits sieht man Narben, die von der Achillotomie herrühren. Beide Fußgewölbe zeigen eine Aushöhlung. Babinski ist negativ.

Die Sensibilität ist im Gebiete des N. peroneus inselförmig herabgesetzt, im übrigen besteht vielleicht leichte Hyperalgesie.

Das Gehen ist mit nackten Füßen wegen starker Schmerzen unmöglich. Der Gang zeigt einen schwankenden Charakter. Bemerkenswert ist die Gehfähigkeit an einem Schiebestuhl ohne jede ataktischen Störungen.

Bei Zusammenfassung der wesentlichsten Ergebnisse der Untersuchung steht im Vordergrund die eigenartige Gangstörung, die sich ganz allmählich entwickelte und stetig zunahm. Zunächst machte sich

eine Schwerfälligkeit und leichte Unsicherheit im Gebrauche der Beine bemerkbar, die von der Patientin oft als Schwäche empfunden wurde. Später wurde der Gang breitbeinig und torkelig, war mit Schwindel verbunden, so daß Patientin wiederholt hinstürzte. Hervorzuheben ist, daß der Gang nicht den eigentümlichen stampfenden Charakter und die über das Ziel schießenden Schleuderbewegungen des Tabeskranken auf luetischer Basis zeigt.

Als zweites wichtiges Symptom ist die Ataxie zu nennen, die sich nicht allein auf die unteren, sondern auch auf die oberen Extremitäten erstreckt. Die Störung tritt teils lokomotorisch auf, d. h. bei Ausführung von Zielbewegungen (Fingerfinger- und Fingernasenversuch und Kniehackenversuch) fährt Pat. an dem Ziel wiederholt vorbei, teils statisch, d. h. beim Versuch, ein Glied kurze Zeit in einer bestimmten Stellung aktiv zu halten, setzt ein deutliches Schwanken ein (Gegenüberhalten der einander genäherten Zeigefinger, Fixierung des im Sitzen oder Liegen von der Unterlage erhobenen Beines). Das Taumeln des Körpers beim Stehen ist gleichfalls zur statistischen Ataxie zu rechnen. — Die Koordinationsstörung in der Innervation des rechten Armes kommt, besonders deutlich in der zittrigen, ausfahrenden Schrift zum Ausdruck. Nicht betroffen ist die gesamte Rumpfmuskulatur.

Ein drittes Symptom ist der stark ausgeprägte Nystagmus, der bei Blickrichtung nach links als N. horizontalis, nach rechts und bei Punktfixation als N. rotatorius auftritt. Zu betonen ist, daß abgesehen von einer Verlangsamung der Augenbewegungen, die auch Vorkastner in 2 Fällen feststellte, sonstige Augenstörungen fehlen. Die eigentümliche Haltung des Kopfes, der nach vorn und unten gesenkt ist, muß wohl zum Teil auf den bestehenden Nystagmus zurückgeführt werden.

Als viertes bedeutsames Symptom ist die Veränderung der Sprache anzuführen, die deutlich verlangsamt ist und eine nasale Klangfarbe besitzt. Gleichzeitig besteht eine Verlangsamung der Zungenbewegungen.

Ein sehr beachtenswertes fünftes Symptom stellt das veränderte Verhalten der Patellarreflexe dar; dieselben sind sehr stark herabgesetzt, nur mit Jendrassik'schem Handgriff sind ganz minimale Reaktionen auslösbar. Die Achillessehnenreflexe sind vollkommen erloschen. Babinski fehlt.

Ein sechstes Symptom ist die beiderseitige Hohlfußbildung, die durch eine Atrophie der Unterschenkel- und Fußmuskulatur und dadurch hervorgerufene kontraktive Spannung bedingt wird.

Bemerkenswert ist das Fehlen der reflektorischen Pupillenstarre, von Blasen- und Mastdarmstörungen, von Parästhesien und anfallsweise auftretenden Schmerzen und gröberen Sensibilitätsstörungen. Berücksichtigen wir ferner, daß das Leiden im Pubertätsalter begann

und ein Bruder der Patientin ein ganz ähnliches Krankheitsbild darbietet, so darf zwanglos die Diagnose: Hereditäre Ataxie (Friedreichsche Krankheit) gestellt werden. Als kennzeichnende Merkmale führte Friedrich Schultze an:

1. Das familiäre Auftreten.
2. Entstehung in der Pubertätszeit.
3. Progressive Tendenz des Leidens.
4. Die Ataxie.
5. Der schwankende Gang und Stand.
6. Die Skoliose.
7. Der Mangel der Patellarreflexe.
8. Die sich später entwickelnde Sprachstörung.
9. Die schließlich eintretende Unmöglichkeit des Gehens.
10. Die nystagmusartigen Zuckungen.
11. Das lange Erhaltenbleiben der Sensibilität.
12. Das lange Erhaltenbleiben der normalen Blasen- und Mastdarmfunktion.

Wir sehen also in fast sämtlichen Punkten ein Übereinstimmen der Symptome unseres Krankheitsbildes mit den von Schultze aufgestellten Merkmalen. Auf einzelne Abweichungen soll jetzt näher eingegangen werden.

Zunächst fehlt die Skoliose, die sich häufig bei der hereditären Ataxie vorfindet, aber keineswegs ein regelmäßig vorhandenes Symptom darstellt.

In einem gewissen Gegensatz zu der klassischen Schilderung stehen die — wenn auch in erheblicher Abschwächung — auslösbaren Patellarreflexe. Bereits Pierre Marie hatte mehrere Fälle von hereditärer Ataxie beobachtet, in denen die Patellarreflexe nicht erloschen, sondern in normaler Stärke vorhanden oder gesteigert waren. Dieses Verhalten des Kniephänomens war einer der wichtigsten Gründe, die Marie veranlaßten, ein eigenes Krankheitsbild aufzustellen, das er als *Hérédotaxie cérébelleuse* bezeichnete und von der Friedreichschen Ataxie scharf abgrenzte. Als charakteristische Unterscheidungsmerkmale wurden genannt: Beginn nach dem 20. Lebensjahr; Augenmuskellähmungen und Opticusatrophie, Gesichtsfeldeinschränkung, oft reflektorische Pupillenstarre, Steigerung oder zumindest normale Lebhaftigkeit der Patellarreflexe, manchmal Fußklonus; oft gewisse geistige Schwäche; Fehlen der Deformitäten von Fuß und Wirbelsäule; häufige Sensibilitätsstörungen, seltener Schluck- und Blasenstörungen; zuweilen Hypertonie der Muskulatur, choreiforme Bewegungen und Intentionstremor. Diese Trennung der beiden Krankheitstypen wurde später fallen gelassen, nachdem man aus der Beobachtung einer größeren Zahl von Übergangsfällen erkannt hatte, daß sich im klinischen wie anato-

mischen Sinne keine scharfe Grenze ziehen ließ. Betont wurde diese Auffassung u. a. von Raymond und Nonne, der sich darin auf die Arbeit von Seiffer stützte. Seiffer empfahl, die Friedreichsche und Mariesche Form unter dem Sammelbegriff der hereditären Ataxie zusammenzufassen und als einheitliches Leiden zu betrachten, wie es auch heute von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren geschieht. — Die bei unserer Patientin noch schwach vorhandenen Patellarreflexe sind eine für die hereditäre Ataxie durchaus nicht ungewöhnliche Erscheinung, wie eine Reihe anderer Fälle bestätigen. Auf der Höhe des Krankheitsbildes pflegen sie gewöhnlich noch zu erlöschen.

Ein besonderes Interesse beanspruchen die Sensibilitätsstörungen, die meist erst spät auftreten und im Verhältnis zur Ataxie als außerordentlich geringfügig beschrieben worden sind. In einer neueren Arbeit hat Singer dagegen unter Berücksichtigung aller bis dahin veröffentlichten Fälle festgestellt, daß in 35% Sensibilitätsstörungen vorgelegen haben. Bei den von ihm selbst beobachteten Patienten waren sie noch wesentlich häufiger. Die meisten Störungen sah er auf dem Gebiete der Lage und Berührungsempfindung, sie entsprachen nicht dem Ausbreitungsbezirk bestimmter Nerven. Bei unserer Kranken ist die Sensibilität ebenfalls nicht vollkommen intakt. Die Störung beschränkt sich auf das Peronäusgebiet, und zwar ist sie an inselförmige Bezirke gebunden. Neben der Temperatur- und Schmerzempfindung ist vor allem das Lagegefühl in der 2. bis 5. Zehe beeinträchtigt, so daß passive Stellungsveränderung der Zehen gar nicht oder nur als Berührung wahrgenommen wird.

Die vorhandene Schwäche und Atrophie der Muskulatur im Peronäusgebiet gehört zwar nicht zum gewöhnlichen Bilde der hereditären Ataxie, doch sind gleichzeitige Muskelatrophien, Paresen und auch Lähmungen nicht ganz selten zur Beobachtung gelangt. So berichtet Jastrowitz über einen Fall, der kombiniert war mit Atrophien der Daumen- und Kleinfingerballenmuskeln, Fehlen des Serratus anticus und Atrophie des Trapezius und der Rhomboidei; daneben bestand Pseudohypertrophie der Ober- und Unterschenkelmuskulatur und des Deltoides. Das gleichzeitige Vorkommen von Pseudohypertrophien beschrieben zuerst Bäumlín und Bing. Nach Oppenheim steht es dahin, ob diese Pseudohypertrophie der Friedreichschen Krankheit selbst zuzurechnen oder auf eine Kombination mit der pseudohypertrophischen Form der progressiven Muskelatrophie zu beziehen ist. Kollarits beobachtete 5 Friedreichkranke in einer Familie mit Muskelatrophien vom Charakter der Dystrophie. Interessant ist die von ihm ausgesprochene Ansicht, nach der die hereditären Krankheiten wie Muskeldystrophie, Friedreichsche Ataxie, hereditäre spastische Spinalparalyse keine selbständigen Krankheitstypen darstellen, sondern nur

als verschiedenartige Variationen der familiären Heredodegenerationen aufzufassen sind, die ohne scharfe Grenzen ineinander übergehen sollen. Grönqvist berichtet ebenfalls über die Vergesellschaftung der Friedreichschen Ataxie mit Muskelatrophie. In einer Arbeit aus neuester Zeit beschreibt Benedek einen Fall mit mäßiger Atrophie der Fußstrecker, des Kleinfingerballens und der Mm. interossei.

Als Eigentümlichkeit sind die fibrillären Zuckungen in der Quadricepsgruppe anzuführen, die bei der Patientin beobachtet wurden. Sie sind wohl in Parallele zu setzen mit den von Vorkastner bei 2 seiner Fälle beschriebenen Zuckungen, die in der Gesichts-, Rumpf- und Extremitätenmuskulatur auftraten.

Bemerkenswert ist die Hypotonie der Hand- und Interphalangealgelenke. Die gleiche Anomalie findet sich erwähnt in einem Fall von Weber, wo die Finger in den Grund- und Endphalangen hyperextendiert waren, besonders deutlich die beiden Daumen.

Auf gewisse vasomotorische bzw. sekretorische Störungen weist die auffallend starke Hyperhidrosis plantae pedis hin. Ein Analogon stellt der Fall von Benedek dar, in dem erhebliche Hyperhidrosis der Perinealgegend bestand. Friedreich berichtete bei seinem 2. Fall über Salivation und profuse Schweißeruptionen, ebenso Rütimeyer. Ferner führte Friedreich als Ausdruck einer Sekretionsanomalie Polyurie an, die auch von Benedek mitgeteilt wird.

Eine recht interessante Erscheinung ist die bei der ersten Untersuchung festgestellte geringe Vergrößerung der Schilddrüse. Mit einer Störung der Funktion dieses Organs ist vielleicht die Veränderung der Physiognomie, die sich im Verlaufe der Erkrankung ausgebildet hat, in Zusammenhang zu bringen. Kloft berichtete desgleichen über eine leichte Vergrößerung dieser Drüsen bei einem Patienten, und ebenso beobachtete Friedreich bei seinem ersten Fall eine mäßige strumöse Entartung. Ob es sich in diesen 3 Fällen nur um einen Zufallsbefund handelt, muß dahingestellt bleiben. Eigenartige Wechselbeziehungen zwischen einer Hypofunktion der Thyreoidea und der Friedreichschen Krankheit ist Rothmann geneigt anzunehmen, der in einer Familie 3 Kranke untersuchte, ein 15jähriges Mädchen mit doppelseitigem Hohlfuß, Wirbelsäulenverkrümmung und ataktischem Gang, bei der die Diagnose auf Friedreichsche Ataxie gestellt wurde, die 55jährige Mutter, die an Myxödem litt, den 18jährigen Bruder, bei dem Zwergwuchs, Myxödem und doppelseitige Hohl- und Klumpfußbildung bestand. Der Autor sieht den letzten Fall als ein Verbindungsglied zwischen Mutter und Schwester an und hält es nicht für unwahrscheinlich, daß zwischen den 3 Krankheitsbildern ein innerer Zusammenhang existiert, der mit endokrinen Störungen in Verbindung

steht, denn von Söderbergh sei wiederholt darauf hingewiesen, daß bei Myxödemkranken cerebellare Symptome vorkämen.

Eine kurze Betrachtung verdient noch das psychische Verhalten, das bei unserer Kranken wie in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nicht wesentlich alteriert ist. Eine etwas größere Empfindlichkeit und leichter Stimmungswechsel ist sicherlich z. T. durch die langdauernden wiederholten Untersuchungen bedingt. Häufig findet sich eine gewisse Gleichgültigkeit dem Leiden gegenüber, wie z. B. Mendel berichtet, andere Male ist die Stimmung stark gedrückt, doch ist auch Euphorie nicht selten. Die Intelligenz unserer Patientin ist vollwertig, wie es den meisten früheren Angaben entspricht. In neuester Zeit hat Friedr. Schultze jedoch darauf hingewiesen, daß die Störungen der Intelligenz bei Friedreichkranken nicht so ganz ungewöhnlich sind, und hierfür neben 2 von ihm beschriebenen Fällen von „familiärer Ataxie mit fortschreitendem Schwachsinn“ mehrere Belege aus der Literatur angeführt (Bing, Pick, Nolan, Ed. Müller, Erb, Beutler und Weber). Auch Flatau berichtet über einen Patienten, der imbezill war und mit dem Strafgesetz mehrere Male in Konflikt geriet. Es lag in diesem Fall hereditäre Belastung vor, denn die Mutter litt ebenfalls an Imbezillität.

Die Differentialdiagnose hat in erster Linie die multiple Sklerose zu berücksichtigen, die ähnliche Krankheitsbilder hervorrufen kann. Indes geht sie gewöhnlich mit Erhöhung der Patellarreflexe und spastischen Paresen einher, führt häufig zu partieller Opticusatrophie und Augenmuskellähmungen, zeigt in sehr vielen Fällen als Frühsymptom Fehlen der Bauchdeckenreflexe und nimmt einen Verlauf, der meist durch Remissionen gekennzeichnet ist. Alle angeführten Symptome stimmen mit dem vorliegenden Befunde nicht überein, so daß die multiple Sklerose ohne weiteres auszuschließen ist.

Schwierigkeiten in der Abgrenzung kann die neurotische Form der progressiven Muskelatrophie bereiten, die ebenfalls familiär auftritt, meist im Peronäusgebiet beginnt und dann auf den Vorderarm übergreift. Es stehen bei ihr die Atrophien im Vordergrund des Krankheitsbildes, die Sensibilitätsstörungen sind stärker ausgeprägt, andererseits führt sie nicht zu so deutlicher Ataxie wie die Friedreichsche Krankheit. — Die spinale Form der progressiven Muskelatrophie, sowie die *Dystrophia musculorum progressiva* kommen differentialdiagnostisch nicht in Frage, da sie eine typische Lokalisation aufweisen, die für unseren Fall nicht zutrifft.

Die amyotrophische Lateralsklerose scheidet gleichfalls aus, da für sie Steigerung der Sehnenreflexe, Fußklonus und Schwäche der Beine mit spastischem Gang bezeichnend ist, das gleiche gilt für die spastische Spinalparalyse.

Gegen eine Poliomyelitis anterior, die zu Anfang meist mehrere Muskelgruppen in Mitleidenschaft zieht, nachher unter Rückbildung der Lähmung am Unterschenkel gern auf das Peronäusgebiet beschränkt bleibt, spricht das Fehlen des akuten Beginnes.

Die hereditäre Lues ruft gelegentlich Symptomenkomplexe hervor, die eine Friedreichsche Ataxie vortäuschen können. Als wesentliche Unterscheidungsmerkmale sind nach Oppenheim zu verwerthen die akute oder schubweise Entstehung des Leidens, das ausgesprochene Remittieren der Symptome, die Häufigkeit der Opticus- und Augenmuskellaffektionen, die spastischen Störungen, die apoplektiformen und epileptiformen Anfälle. Außerdem liegen bei unserer Patientin keinerlei Anzeichen für Lues vor, die Wassermannsche Reaktion fiel negativ aus.

Als letzte differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehende Erkrankung sei die juvenile Tabes angeführt, die in vereinzelt Fällen familiär auftritt. Auch diese ist abzulehnen, vor allem wegen der prompten Pupillenreaktion, des Fehlens von Parästhesien, lanzinierenden Schmerzen, gastrischen Krisen, sowie Blasen- und Mastdarmlstörungen und gröberen Sensibilitätsstörungen, ferner des Fehlens jedes Anhaltspunktes für Lues.

Überblicken wir den Verlauf der Krankheit, so ist zweifellos eine gewisse Besserung zu konstatieren, die in erster Linie in dem veränderten Wesen der Patientin, das viel heiterer und reger geworden ist, zum Ausdruck kommt. Ferner ist eine erhebliche Abnahme des Schwindelgefühls eingetreten sowie des Nystagmus, der im Gegensatz zur früheren Untersuchung bei Punktfixation sich nicht mehr einstellt. Erwähnenswert ist auch die bei der Nachuntersuchung festgestellte deutliche Volumenverminderung der Schilddrüse.

Fall 2. Der 17jährige Bruder unserer Pat. kommt am gleichen Tage zur Aufnahme in die Klinik. Seine Anamnese ergibt folgendes: Der Geburtsverlauf war normal. Mit 4 Monaten erkrankte er auf der Reise nach Amerika an Kinderskorbut, wodurch die Entwicklung in den ersten 2 Jahren erheblich beeinträchtigt wurde. Mit 3 Jahren machte er Keuchhusten und Typhus durch und überstand beide Krankheit gut; doch war er immer ein etwas zartes Kind und litt an häufigen Anginen. In der Schule lernte er anfangs nicht ganz leicht, später besser, zeigte aber oft leichte Ermüdung. Pat. scheint besonders spröde Knochen zu haben, beim Fallen vom Stuhl zog er sich einmal eine Claviculafraktur zu, später brach er bei einem leichten Fall den Unterarm und ein anderes Mal den Daumen. Frühzeitig fiel auf, daß der Knabe beim Lesen stets die Bücher ganz schräg hielt, so daß die Schrift von unten links nach oben rechts lief. Bis vor 3 Jahren hat er nach Angabe der Eltern sonst nichts Abnormes geboten. Damals „fing er an, schief zu schauen“, und zeigte sich allmählich zunehmend ein starkes Zittern der Augäpfel. Ein Untersuchungsbericht aus dieser Zeit (August 1916) enthält: Seit 3 Monaten Nystagmus mit Winkelstellung der Augen. Kopfhaltung schief infolge Erschwerung der Fixierung. Keine sonstigen Klagen, besonders Gehen ganz gut wie bei seinen gesunden Geschwistern. Innere Organe frei. Patellarreflex nur mit Jendrassik, Achilles-

reflex zurzeit nicht auszulösen. — Weitere Störungen traten erst nach etwa $1\frac{1}{2}$ Jahren in Erscheinung. Pat. bemerkte bei schnellem Gehen vielfach Schwindelgefühl und leichte Ermüdbarkeit, aber keinerlei Schmerzen in den Beinen. Es entwickelte sich langsam eine geringe Unsicherheit des Ganges. Später fiel den Eltern auf, daß die Greibewegungen langsamer und ungeschickter wurden; als Folge hiervon zeigte sich eine zunehmende Verschlechterung der Schrift. Zeitweilig sei Pat. ohne rechten Grund etwas mißgestimmt. Seit kurzem bekommt er — wie seine Schwester — Hypophysininjektionen, doch wurde bei ihm einige Wochen später damit begonnen. Das Allgemeinbefinden soll sich unter dieser Behandlung ziemlich gebessert haben, indem er auch ein frischeres und lebendigeres Wesen zeigte. Im Gegensatz zu früher ist er jetzt imstande, beim Lesen das Buch gerade vor sich zu halten. Ferner sei noch eine Besserung der Schrift eingetreten.

Die Untersuchung ergab:

Die Größe des Pat. ist dem Alter entsprechend, seine Muskulatur ganz gut entwickelt, der Knochenbau ziemlich kräftig. Gleich der Schwester hat er etwas angewachsene Ohr läppchen.

Der Schädel besitzt stark ausgeprägte Tubera frontalia, zeigt im Bau sonst keine Abnormitäten und ist nirgends klopfempfindlich. Ein in der Medizinischen Klinik angefertigtes Röntgenbild des Kopfes weist keinerlei pathologische Veränderungen auf. Gaumen und Zähne sind ohne jede Besonderheiten. Beide Pupillen sind übermittelweit und rund, die rechte gleich der linken und reagieren prompt auf Lichteinfall. Die Konvergenzreaktion ist nicht zu prüfen wegen mangelnder Konvergenzfähigkeit, schon beim vorsichtigsten Versuch geraten beide Augen in lebhaften Nystagmus. Ebenso tritt in seitlichen Endstellungen der Bulbi und bei Punktfixation deutlicher N. horizontalis auf. Der Konjunktivalreflex fehlt beiderseits, dagegen erfolgt der Kornealreflex links prompter als rechts. Auffallend ist der sehr seltene Lidschlag.

Der N. trigeminus ist nicht druckempfindlich, das Facialisgebiet wird vollkommen symmetrisch innerviert.

Die Zunge wird gerade und ohne Zittern hervorgestreckt, ihre Bewegungen sind verlangsamt.

Der Gehör-, Geruch- und Geschmacksinn sind ungestört. Von Interesse ist das Verhalten der Sprache. Dieselbe ist ziemlich langsam und zeigt in Besonderheit einen häufigen Wechsel der Tonstärke, indem Pat. während der Unterhaltung einige Worte laut, die nächsten leiser ausspricht, ohne daß es nach dem Sinne erforderlich wäre.

Die Körperhaltung des Pat. ist eine schlechte. Er steht mit eingeknickten Knien da, die Wirbelsäule bildet eine starke Lordose, der Kopf, dessen Muskelkraft gut ist, wird schief und leicht nach vorn geneigt gehalten. Beim Stehen fällt seitlich in der Gesäßmuskulatur beiderseits eine tiefe Delle auf, die linke Glutealfalte ist fast verstrichen.

An den oberen Extremitäten finden sich keinerlei Lähmungen, Spasmen und Atrophien. Die grobe Kraft ist gut, die Reflexe normal auslösbar. Pro- und Supination geschieht ungestört wie alle anderen Bewegungen. Beachtenswert ist auch bei diesem Pat. eine Hypotonie der Hand- und Fingergelenke, in denen eine Überstreckung möglich ist.

Die Prüfung auf Ataxie fällt positiv aus: Beim Finger-Nasenversuch fährt Pat. mit beiden Händen unter ausgiebigen schwankenden Bewegungen mehrere Male links vorbei, ebenso gelingt der Finger-Fingerversuch nur schlecht. Eine deutliche Beeinträchtigung der Schrift läßt sich zurzeit nicht feststellen.

Die aktive und passive Beweglichkeit der unteren Extremitäten zeigt keine Einschränkung, die grobe Kraft dagegen ist mäßig. Atrophien finden sich beider-

seits nur im Bereiche der kleinen Fußmuskulatur: dieselben sind nicht hochgradig, aber immerhin sicher nachzuweisen. Besondere Aufmerksamkeit verdient die doppelseitige Hohlfußbildung; an beiden Füßen ist außerdem die zweite Zehe eine Hakenzehe.

Der Kniehackenversuch ergibt deutliche Ataxie, indem beide Fersen nur mit stark schwankenden Bewegungen die Kniescheibe treffen. Der Gang ist etwas unsicher, breitbeinig und leicht stampfend. Pat. läßt dabei den Kopf nach vorne hängen. Bei raschem Umdrehen setzt auch Taumeln ein. Es ist ferner auch positiver Romberg vorhanden, indem Pat. die Neigung hat, nach rechts hinten zu fallen.

Erhebliche Veränderungen zeigen die Sehnenreflexe. Der Patellarreflex ist auch mit Jendrassik beiderseits nicht auszulösen, ebenso fehlen die Achillesreflexe. — Das Babinskische Zeichen ist negativ, das Oppenheimsche Phänomen vielleicht (?) angedeutet positiv.

Die übrigen Hautreflexe: Bauchdecken- und Cremasterreflex erfolgen prompt. Vasomotorisches Nachröten tritt langsam, dann deutlich auf. Die mechanische Muskelempfindlichkeit ist in normalen Grenzen vorhanden.

Die eingehende Sensibilitätsprüfung ergibt an Rumpf und Extremitäten keinerlei Störungen.

Über die Untersuchung der inneren Organe ist zu berichten:

Die Schilddrüse ist beiderseits palpabel, erscheint nicht vergrößert.

Die Herzgrenzen sind normal, die Töne rein. Der regelmäßige Puls beträgt 72, der Blutdruck nach Riva - Rocci 97 mm Hg. — Lungen: o. B.

Am Abdomen ist etwas oberhalb des Nabels in der Mittellinie eine ziemlich starke Druckschmerzhaftigkeit nachweisbar, sonst o. B. Der Urin ist frei von Eiweiß und Zucker und sonstigen pathologischen Bestandteilen.

Die Intelligenz des Pat., der zurzeit die Untersekunda besucht und mittelmäßiger Schüler ist, sowie sein psychisches Verhalten bieten keine Besonderheiten.

Pat. reist am 1. VI. 1919 in Begleitung der Eltern nach Hause.

Am 10. II. 1920 kommt Pat. in Begleitung seiner Mutter und Schwester (Fall 1) zu einer Nachuntersuchung. Therapeutisch wurden die bereits vor der ersten Aufnahme begonnenen Hypophysininjektionen fortgesetzt, es wurden im ganzen etwa 80 Einspritzungen verabreicht. In der Zeit vom 6. IX. bis 3. X. 1919 nahm der Kranke etwa 20 Schilddrüsen-tabletten. Das subjektive Befinden soll nach Aussage der Mutter und des Pat. weitere Besserungen erfahren haben, indem er ein viel frischeres Wesen an den Tag legte, sich in Haus und Garten gern beschäftigte. Er konnte in der Zwischenzeit längere Waldtouren unternehmen, klagte dann aber über schnelle Ermüdung und ein Gefühl der Unsicherheit. Letztere trat besonders auf, wenn Pat. sich bemühte, beim Gehen den Kopf gerade zu halten.

Die Untersuchung ergibt:

Pat. zeigt ein gutes, frisches Aussehen, der Kopf ist nach links vorn geneigt, der Schädel nirgends klopfempfindlich. Im Bereiche des Trigeminus besteht keine Druckempfindlichkeit.

Die Pupillen sind übermittelweit und rund, sie zeigen keine Differenzen. Die Lichtreaktion erfolgt prompt. Die Konvergenzreaktion ist vorhanden. Beim Blick nach allen Richtungen tritt horizontaler Nystagmus auf, bei Punktfixation fehlt er mitunter. Die Konjunktivalreflexe fehlen, die Kornealreflexe sind vorhanden.

Die grobe Kraft der oberen Extremitäten ist gut. Die großen Nervenstämme sind nicht druckempfindlich, es besteht kein Tremor digitorum. Die Hände weisen eine Hyperhidrosis auf.

Beim Finger-Nasenversuch ist keine deutliche Ataxie festzustellen.

Auch an der unteren Extremität ist die grobe Kraft vollkommen erhalten. An den distalen Partien der Unterschenkel oberhalb des Fußgelenkes fällt eine deut-

liche Verringerung der Circumferenz auf, die wohl auf eine Atrophie zu beziehen ist. Es besteht ein doppelseitiger Hohlfuß. Die Planta pedis fühlt sich kalt an und ist hyperhidrotisch.

Die Patellarreflexe sind mit Jendrassik schwach, aber deutlich auslösbar. Babinski, Oppenheim und Achillessehnenreflexe fehlen.

Bei der Sensibilitätsprüfung stellt sich eine geringe Herabsetzung der Schmerzempfindung an den Beinen heraus.

Der Gang ist bei gerader Kopfhaltung unsicher und etwas stampfend. Die linke Schulter wird dabei vorgeschoben. Das Rombergsche Phänomen ist positiv.

Bei einem Vergleich des Krankheitsbildes dieses Patienten mit dem der Schwester (Fall 1) ergibt sich, daß beide im wesentlichen die gleichen Erscheinungen darbieten, dieselben bei dem Bruder nur nicht so stark ausgebildet sind. Ein gewisser Unterschied besteht in der Entwicklung des Leidens, in der Reihenfolge des Auftretens einzelner Symptome.

Die erste Anomalie, die der Patient zeigte, ist der Nystagmus verbunden mit der schiefen Kopfhaltung. Als zur Zeit einzige auffällige Erscheinung wird derselbe in einem Untersuchungsbefund von August 1916 angegeben und darin betont, daß der Gang gut war „wie bei seinen gesunden Geschwistern.“

Die eigentlichen ataktischen Störungen, die auch hier prävalieren, traten erst etwa $1\frac{1}{2}$ Jahre später hervor. Es entwickelte sich ein breitbeiniger, unsicherer Gang; die Ataxie griff auf die Arme über, was in ungeschickten Greifbewegungen und der Verschlechterung der Schrift zum Ausdruck kam.

Als weiteres wichtiges Symptom ist die Sprachstörung anzureihen, die in einer Verlangsamung und einem häufigen Wechsel der Tonstärke besteht.

Von Bedeutung ist das Verhalten der Patellarreflexe, die anfangs nicht vorhanden, später dagegen schwach auslösbar sind mit Jendrassik.

Ein charakteristisches Symptom stellt die doppelseitige Hohlfußbildung dar.

Die Prüfung der Sensibilität ergab bei der Nachuntersuchung leichte Störung der Schmerzempfindung.

Weisen wir noch besonders auf die prompte Lichtreaktion der Pupillen hin, das Fehlen von Schmerzattacken und Parästhesien, die intakte Blasen- und Mastdarmfunktion, so ergibt sich mit Hinblick auf das jugendliche Alter des Patienten und das familiäre Auftreten der Erkrankung zwingend die Diagnose der Hereditären Ataxie.

Als Besonderheiten des Krankheitsbildes sind zu nennen die auch in diesem Falle vorhandenen Muskelatrophien, die sich auf die Fußmuskulatur und distalen Enden der Unterschenkel beschränken.

Desgleichen besteht wie in Fall 1 eine ausgesprochene Hypotonie

der Hand- und Fingergelenke, in denen Hyperextension leicht ausführbar ist.

Es fehlt wie bei der Schwester die Skoliose, dagegen zeigt die Wirbelsäule eine stark lordotische Krümmung.

In Übereinstimmung mit Fall 1 liegen auch hier Sekretionsanomalien vor, die als Hyperhidrosis der Hände und der Fußsohle in Erscheinung treten. Als Ausdruck einer gewissen vasomotorischen Störung sind die auffallend kalten Füße anzusprechen. In dieses Gebiet fällt auch die von Jendrassik beschriebene Cyanose der Extremitäten.

In psychischer Hinsicht bietet auch dieser Kranke abgesehen von zeitweiliger Mißstimmung keine Besonderheiten. Seine Intelligenz entspricht dem Durchschnitt, das Lernen fällt ihm zuweilen etwas schwer.

Für die Differentialdiagnose kommen genau die gleichen Überlegungen in Betracht, die bei Fall 1 angestellt sind, und wird auf diese verwiesen.

Bei Betrachtung des bisherigen Verlaufs des Leidens fallen unter Berücksichtigung der beiden in etwa $\frac{3}{4}$ jährigem Abstand aufgenommenen klinischen Befunde eine Reihe von wichtigen Veränderungen im Krankheitsbilde auf:

Ataktische Störungen der oberen Extremität, die bei der ersten Untersuchung deutlich nachweisbar waren, sind später nicht mehr festzustellen, wie der Finger-Nasenversuch beweist. Die Verschlechterung der Schrift, die im Beginn der Erkrankung vorgelegen hat, ist bereits bei der ersten Aufnahme nicht mehr zu erkennen. Ferner zeigt sich eine Abnahme des Nystagmus, der bei Punktfixation nicht mehr regelmäßig auftritt. Als Folge davon erfolgt auch jetzt prompte Konvergenzreaktion, während vordem wegen des lebhaften Nystagmus die Konvergenzreaktion nicht zu prüfen war. Ein wesentlicher Unterschied liegt in dem Verhalten der Patellarreflexe; während dieselben bei der ersten Aufnahme vollständig fehlten, sind sie jetzt mit Jendrassik schwach, aber deutlich zu erhalten. Betonen wir nochmals die bedeutende Hebung im subjektiven Befinden des Patienten, so geht aus allem hervor, daß zweifellos eine nicht unwesentliche Besserung des gesamten Krankheitsbildes eingetreten ist. Eine geringfügige Zunahme von Störungen kommt demgegenüber nur in der Sensibilität zum Ausdruck, die bei der Nachuntersuchung eine minimale Herabsetzung der Schmerzempfindung aufwies, während sie anfangs vollkommen intakt war.

Die Frage, welches anatomische Substrat der hereditären Ataxie zugrunde liegt, ist Gegenstand zahlreicher sorgfältigster Untersuchungen gewesen, die aber keineswegs immer das gleiche Ergebnis zutage förderten, sondern in manchen Punkten zu sehr widersprechenden Anschauungen führten. Obgleich unsere beiden Fälle keinen unmittelbaren Beitrag zur pathologischen Anatomie der Friedreichschen Krankheit

liefern, so soll doch dieses wichtige und interessante Kapitel nicht ganz übergangen werden. Friedreich selbst vertrat auf Grund seiner ersten Obduktionsbefunde in seiner Arbeit „Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge“ folgende Ansicht: „Es existiert eine chronisch entzündliche, zur Atrophie führende Degeneration des Rückenmarkes, welche sich unter dem Einflusse einer hereditären Anlage zur Zeit der Pubertätsperiode mit besonderer Vorliebe zu entwickeln scheint, welche im wesentlichen an die Hinterstränge gebunden, im Lendenabschnitte des Rückenmarkes beginnt, von da nach oben und unten weiterschreitet und im verlängerten Marke ihre Begrenzung findet, nachdem sie hier noch die Ursprungsstellen und Stämme der N. hypoglossi in Mitleidenchaft gezogen.“ Bei einem Fall hat Friedreich auch die Beobachtung gemacht, „daß die Veränderung sich noch etwas auf die an die Hinterstränge angrenzenden Lager der Seitenstränge forterstreckte, jedoch in geringerer makroskopischer Deutlichkeit.“ Wesentlich gefördert wurden die pathologisch-anatomischen Kenntnisse durch die Untersuchungen von Friedr. Schultze; derselbe stellte außer der Veränderung der Hinterstränge eine Degeneration der Kleinhirnseitenstrangbahnen, der Pyramidenseitenstrang- und Pyramidenvorderstrangbahnen, sowie der Clarkeschen Säulen fest, ferner fand er das Rückenmark auffallend dünn und schwächig und eine Volumenverminderung der Medulla oblongata. Spätere Forschungen bestätigten diese Befunde: Am häufigsten betroffen waren die Hinterstränge — die Gollischen Stränge in ganzer Ausdehnung, während die Burdachischen Stränge meist in ihrem lateralen Teil verschont sind, — die Kleinhirnseitenstränge, die Pyramidenseitenstränge und Clarkeschen Säulen, deren Ganglienzellen klein und atrophisch bzw. aplastisch sind. Nicht so regelmäßig degeneriert erwiesen sich die Gowerschen Stränge, die Pyramidenvorderstränge, die Lissauersche Randzone und hinteren Wurzeln, sowie die peripheren Nerven. Inkonstant sind auch die Veränderungen in der Medulla oblongata. Während Friedreich vordem von einer „chronisch entzündlichen Degeneration des Rückenmarkes“ gesprochen hatte, brachten ihn die Schultzeschen Untersuchungen zu der Ansicht, daß dem Degenerationsprozeß eine primäre kongenitale Entwicklungsanomalie zugrunde liege, infolge derer Medulla spinalis und Medulla oblongata nicht zur völligen Ausbildung gelangt seien.

Die Veranlassung zu einer bedeutsamen Kontroverse zwischen Senator und Friedr. Schultze über das anatomische Substrat der Friedreichschen Ataxie gaben die Untersuchungen von Nonne und Menzel. Nonne fand in einem Fall, der ein Friedreich-ähnliches Krankheitsbild darbot, bei der Sektion „eine auffallende, sich auf alle Teile gleichmäßig erstreckende Kleinheit des Zentralnervensystems“. Großhirn, wie Kleinhirn, Pons, Medulla oblongata und Rückenmark zeigten

diese mangelhafte Anlage. Bemerkenswert ist, daß die Hinter- und Seitenstränge keinerlei Degenerationen aufwiesen. In dem von Menzel beschriebenen Falle von hereditärer Ataxie ergab sich neben der Degeneration der Hinterstränge und Pyramidenseitenstrangbahnen und hinteren Wurzeln eine hochgradige Hypoplasie des Kleinhirns (Schwund der Rindenschicht und Ausfall der großen Purkinjeschen Zellen). Menzel selbst sieht die Rückenmarksveränderungen als wichtigsten Faktor an und schreibt der Kleinhirnaffektion nur die Rolle eines unterstützenden Momentes zu.

Unter Verwertung der Befunde von Nonne und Menzel und einer Reihe eigener Beobachtungen nahm Senator als Grundlage der Friedreichschen Krankheit eine Kleinhirnhypoplasie an, während er die Degeneration des Rückenmarkes als sekundär hinzutretende betrachtete. Letztere solle eine Anzahl akzidenteller und unbeständiger Symptome bedingen, dagegen erkläre die Kleinhirnaffektion alle wesentlichen und charakteristischen Erscheinungen. Im schroffen Gegensatz hierzu betonte Friedr. Schultze, daß der Kleinhirnschwund nicht konstant nachgewiesen und daher auch nicht als wichtigstes anatomisches Substrat anzusehen sei, dagegen habe sich die stärkste und fortgeschrittenste Entartung in den gut untersuchten Fällen in den verschiedenen Strängen des Rückenmarkes gefunden.

Pierre Marie versuchte darauf, einen Symptomenkomplex von der Friedreichschen Ataxie abzulösen, den er auf eine Entwicklungshemmung des Kleinhirns zurückführte und mit dem Namen der *Hérédoataxie cérébelleuse* belegte. Hierzu rechnete er die beiden von Nonne und Menzel veröffentlichten Fälle. Vom anatomischen Standpunkte war eine Sonderung durchaus nicht gerechtfertigt, worauf besonders Bing an Hand der bis dahin vorliegenden autoptischen Untersuchungen von 9 Fällen, in denen die Diagnose „*Hérédoataxie*“ gestellt war, hinwies. Er betonte, daß für den Marieschen Typus nicht einmal der Befund eines abnorm angelegten Kleinhirns konstant sei. Nur in einem von den 9 Fällen (Fraser) fand sich eine reine Kleinhirnhypoplasie ohne Veränderung im Rückenmark, in einem Fall dagegen ergab sich sogar ein negativer Kleinhirnbefund bei Hypoplasie und systematischer Degeneration des Rückenmarkes (Thomas-Roux). Bei weiteren Beobachtungen stellte sich auch heraus, daß das klinische Bild mit der anatomischen Grundlage nicht immer in Einklang zu bringen war. So brach sich allmählich die besonders von Nonne vertretene und heute vorherrschende Ansicht Bahn, daß Friedreichsche Ataxie und *Hérédoataxie cérébelleuse* als einheitliche Erkrankung aufzufassen sind, wobei der Degenerationsprozeß sich einmal im spinalen, ein anderes Mal im cerebellaren System vorwiegend lokalisiere.

Eine eigenartige Auffassung über das Wesen der Friedreichschen

Krankheit teilt Stcherbak, der sie nicht als kombinierte Systemerkrankung, wie sie zuerst von Kahler und Pick bezeichnet worden ist, anerkennen will. Er nimmt an, daß in den Hintersträngen des Rückenmarkes neben den sensiblen Fasern eine umfangreiche zentripetale Kleinhirnbahn verlaufe, deren Zerstörung zur Ataxie führe. Ferner sollen in dem sog. intermediären Bündel der Pyramidenseitenstränge zentrifugale Bahnen des Kleinhirnes liegen, deren Ausfall die Ataxie verstärke und deren Affektion eine Beteiligung der Pyramidenbahnen vortäuschen könne. In reinen Fällen von hereditärer Ataxie handele es sich demnach um eine „reine Systemaffektion der zentripetalen und zentrifugalen Bahnen des Kleinhirns“. Stcherbak räumt ein, daß sich nicht selten zu diesem reinen Befunde noch eine Degeneration der sensiblen Bahnen der Hinterstränge, der Pyramidenseiten- und Pyramidenvorderstrangbahnen geselle und somit zu dem Bilde einer kombinierten Systemerkrankung führe. Die Richtigkeit der Stcherbak'schen Hypothese wird von einer Reihe von Autoren sehr bezweifelt; so lange der Beweis für ihre Gültigkeit nicht erbracht ist, wird man gut tun, die Anschauung der Friedreich'schen Krankheit als kombinierte Systemerkrankung beizubehalten.

Gehen wir nunmehr zur Erörterung der Therapie des Leidens über, so ist auf Grund der bisherigen Veröffentlichungen festzustellen, daß dieselbe fast vollkommen machtlos ist, liegt doch eine ausgedehnte Degeneration von wichtigsten Bahnen des Zentralnervensystems zugrunde. Nur in vereinzelten Fällen sind Stillstände, meist vorübergehender Dauer, oder geringe Besserungen berichtet. Friedreich selbst wandte bei seinen Kranken Elektrizität, Bäder und Duschen an, verabfolgte Lebertran, Jodeisen, Präparate der *Nux vomica* und *Argentum nitricum*. Besonders letzteres Medikament gab er längere Monate in allmählich steigender Dosierung bis 0,1 g pro die, betont aber ausdrücklich, daß die Behandlung „nicht die leiseste Andeutung von Besserung“ erzielte. In einem Fall von Benedek wurden neben lauwarmen Bädern, Massage und leichter Gymnastik *Natr.-kakodyl.*-Injektionen versucht, die aber erfolglos blieben. Bing empfiehlt zeitweilige Strychninkuren (subcutan, Tropfen oder Pillen) und teilt an gleicher Stelle mit, daß Söderbergh in einem Falle „eine auffällige Besserung auf die von ihm vorgenommene Röntgenbehandlung beziehe“. Der Schwerpunkt der Behandlung wurde in allen Fällen auf sorgfältigste Pflege und Fernhaltung äußerer Schädlichkeiten gelegt, um die gefürchteten interkurrenten Erkrankungen, die häufig das Ende herbeiführen, nach Möglichkeit zu vermeiden.

Eine besondere Bedeutung wurde auch der Frenkelschen Übungstherapie zwecks Herabsetzung der ataktischen Störungen beigemessen, und findet man dieselbe immer wieder empfohlen, ohne daß sie bisher

in diesen Fällen nennenswerte Erfolge gezeitigt hat. Eine medikomechanische Behandlung der Ataxie wird von v. Bayer angegeben und von ihm als „Substitutionstherapie“ bezeichnet. Das Prinzip beruht darauf, daß die Hautsensibilität als Ersatz für die geschädigte oder in Verlust geratene Tiefensensibilität herangezogen wird. Er konstruierte eine Schiene derart, daß sie bei jeder Bewegung des Beines einen Reiz und Druck auf die Haut ausübt und somit dem Kranken Richtung und Grad der Bewegung zum Bewußtsein bringen soll. Ein Kranker mit Friedreichscher Ataxie, der sonst nur gestützt gehen konnte, soll mit Hilfe der Schiene wieder selbständig geworden sein. Weitere Erfolge werden mitgeteilt bei Patienten mit Tabes und multipler Sklerose, die sich meist schon nach wenigen Tagen oder Wochen bemerkbar gemacht haben sollen. Ob sich diese „Substitutionstherapie“ noch in weiteren Fällen von hereditärer Ataxie bewährt hat, entzieht sich meiner Kenntnis.

Ganz andere Wege beschreitet eine Therapie, die sich im letzten Jahrzehnt besonders Bahn gebrochen hat; es ist dies die Organotherapie, die in einfacher Form schon seit Jahrhunderten getrieben wurde, ganz neuerdings aber in den Vordergrund gerückt ist, seitdem die Lehre von der inneren Sekretion im Mittelpunkt des Interesses steht und wir einige Kenntnisse über die inneren Zusammenhänge zwischen dem Zentralnervensystem und den endokrinen Drüsen, insbesondere ihren Störungen und Ausfallserscheinungen, gewonnen haben. Wissen wir doch z. B., daß innige Beziehungen zwischen der Funktion des Zentralnervensystems und den Funktionen der Schilddrüse, der Nebenniere, des Pankreas und in erster Linie der beiden Hirndrüsen, Epiphyse und Hypophyse, bestehen.

Ich fand in der Literatur nur ganz vereinzelte Fälle, in denen bei hereditärer Ataxie Versuche mit Organpräparaten angestellt worden sind. So teilt A. R. Moody bei einer 32jährigen Patientin, von deren Geschwistern 3 an dem gleichen Leiden erkrankt sind, mit, daß unter der Behandlung mit Thyreoidextrakt und später Ovarialtabletten in manchen Punkten Stillstand und selbst Besserung eingetreten sei, eine Verschlechterung sich dagegen hinsichtlich völligen Schwindens der Patellarreflexe und Auftretens von Nystagmus gezeigt habe. Gleichfalls behandelte Rothmann seine bereits oben angeführte Kranke, deren Mutter und Bruder an Myxödem litten, mit Schilddrüsentabletten, konnte jedoch keinen sicheren Erfolg beobachten. Er führt in der gleichen Arbeit an, daß Söderbergh bei Myxödematösen mit Kleinhirnsymptomen durch Schilddrüsentherapie eine Besserung der cerebellaren Erscheinungen erreicht haben will.

Über eine Darreichung von Hypophysenpräparaten, die in den beiden vorliegenden Fällen erfolgt ist, ließen sich indessen bei Durch-

sicht eines großen Teiles der Friedreich-Literatur keinerlei Angaben auffinden. Nur eine ganz allgemein gehaltene Andeutung über eine entsprechende Therapie macht Jendrassik, indem er in seiner Arbeit über „Die hereditären Krankheiten“ (Allgemeiner Teil) in bezug auf die Heredodegenerationen sagt: „Von Arzneimitteln könnten, freilich nur in der Pubertätszeit, eventuell die Hypophysenpräparate versucht werden.“

Neuerdings stellte Borchardt die Erfahrungen über die bisherige Anwendung der Hypophysentherapie bei einer Reihe von ganz verschiedenen Krankheitsbildern zusammen, und ist hieraus zu entnehmen, daß auch bei einigen mit dem Nervensystem in Zusammenhang stehenden Erkrankungen günstige Beeinflussung erzielt worden ist. Nach den Beobachtungen mehrerer Autoren seien einzelne Erfolge zu verzeichnen gewesen bei Paralysis agitans, Dystrophia adiposo-genitalis, Diabetes insipidus, der auf einer Funktionsstörung der Hypophyse beruhen soll, Mongolismus, Kropf, Basedow, Imbezillität, Rachitis und Osteomalacie.

Die bei unseren beiden Patienten im Laufe der Zeit eingetretenen nicht unwesentlichen Besserungen, die in dem viel frischeren Wesen, der Abnahme des Nystagmus und bei dem Bruder auch der ataktischen Störungen in den oberen Extremitäten sowie dem Wiederauftreten der Patellarreflexe zum Ausdruck kommen, dürfen daher wohl auf die etwa 1 Jahr lang fortgesetzten Hypophyseninjektionen zurückzuführen sein. Da der günstige Einfluß auf das Krankheitsbild sich bei beiden Patienten ziemlich rasch bemerkbar machte, sind die Erfolge wahrscheinlich allein auf die Hypophysenpräparate und nicht auf die erst viel später einsetzende Thyreoidintherapie zu beziehen, zumal letztere im Fall 2 nur kurze Zeit und mit sehr kleinen Mengen (20 Tabletten) durchgeführt worden ist. Im Fall 1 dürfte die Thyreoidindarreichung (110 Tabletten) die deutliche Verkleinerung der vielleicht strumös entarteten Schilddrüse bewirkt haben. Der erst am 12. XI. 1919 eingeleiteten Therapie mit Ovarialtabletten kann ein spezifischer Einfluß auf die Veränderung des Krankheitsbildes ebenfalls nicht zugeschrieben werden.

In welcher Weise die Hypophysenmedikation auf den Krankheitsprozeß einwirkt, läßt sich vorläufig noch nicht beantworten. Vielleicht führt uns die Forschung in der Frage der inneren Sekretion und ihrer Störungen dem Ziel näher, ist es doch nicht ausgeschlossen, daß gerade sie uns möglicherweise Aufklärung über die einstweilen noch vollkommen in Dunkel gehüllte Ätiologie der hereditären Ataxie sowie einer Reihe anderer chronischer Nervenleiden bringen kann. Die von Borchardt nachgewiesenen leistungssteigernden Wirkungen des Hypophysins, die auf einer Protoplasmaaktivierung im Sinne von Weichardt beruhen sollen, vermögen uns keine näheren Vorstellungen über die Art des

Angriffes dieses Mittels auf den spezifischen Krankheitsvorgang zu verschaffen.

Jedenfalls berechnen die in den beiden beschriebenen Fällen mit der Hypophysintherapie erzielten Besserungen voll und ganz dazu, auch in Zukunft bei Kranken mit hereditärer Ataxie diesen Weg der Behandlung einzuschlagen.

Zum Schluß sei auf Grund einer mündlichen Mitteilung noch angeführt, daß Exzellenz Erb einen klimatischen Wechsel, insbesondere einen längeren Seeaufenthalt für günstig befindet, indem er sich hiervon eine „Umstimmung des gesamten Organismus“ verspricht. Beide Patienten reisten auf diesen Rat hin Anfang Juni 1920 nach Wyk auf Föhr.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozenten Dr. König für die Anregung und Überlassung des Stoffes zu dieser Arbeit sowie für die freundliche Durchsicht derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

- Allen Star, Friedreichs Ataxie. *Journ. of nerv. a. ment. dis.* 1898, March 25. Ref. *Neurol. Centralbl.* 1899, S. 858. — Armand - Delille et Feuillée, *Maladie de Friedreich au début avec deformation caractéristique du pied.* Ref. *Zentralbl. f. inn. Med.* 1910, Nr. 22. — Bäumlín, Über familiäre Erkrankungen des Nervensystems. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 20, 265. 1901. — v. Bayer, Orthopädische Behandlung der Ataxie. Ref. auf 31. deutschen Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden (20. bis 24. IV. 1914.) *Med. Klinik* 1914, Nr. 20, S. 872. — Benedek, *Kriegsneurologische Beobachtungen: Friedreichsche Krankheit.* *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 63, 336. — Besold, *Klinische Beiträge zur Kenntnis der Friedreichschen Krankheit (hereditäre resp. juvenile Ataxie).* *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 5, 157. 1894. — Bing, Eine kombinierte Form der heredo-familiären Nervenkrankheiten. (Spinocerebellare Heredoataxie mit Dystrophia musculorum.) *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 83, 199. 1905. — Bing, Die Abnützung des Rückenmarkes. (Friedreichsche Krankheit und Verwandtes). *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 26, 163. 1904. — Bing, *Handbuch der inneren Medizin v. Mohr-Staehelin* (1912) 5, 717. — Borchardt, *Organotherapie.* *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* 18, 324. 1920. — Cassirer, Demonstration eines Patienten mit Friedreichscher Ataxie in Berliner Gesellschaft f. Psychiatrie u. Nervenkrankheiten (10. Mai 1897). *Neurol. Centralbl.* 1897, S. 513. — Cohn, Zwei Fälle von Friedreichscher Ataxie. *Neurol. Centralbl.* 1898, S. 302. — Edinger, Eine neue Theorie über die Ursachen einiger Nervenkrankheiten, insbesondere der Neuritis und der Tabes. *Volkmanns Samml. klin. Vorträge.* Nr. 106. Leipzig 1894. — Edinger, *Friedreichsche Krankheit.* *Eulenburgs Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde.* 1895, 3. Aufl. — Flatau, *Klinischer Beitrag zur Kenntnis der hereditären Ataxie.* *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 35, 461. 1908. — Fornario, *L'ataxia creditaria.* *Annali di neurologia,* anno XII, fasc. VI. — Forster, *Handbuch der Neurologie v. M. Lewandowsky* 3, 421. 1911. — Fraser, Defect of cerebellum occurring in a brother and sister. *Glasgow medical journal* 1880. Fasc. 1. — Frey, Zwei Stammbäume von hereditärer Ataxie. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 44, 351. 1912. — Friedreich, Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 26, 391, 433. — Friedreich, Über

Ataxie mit besonderer Berücksichtigung der hereditären Formen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **68**, 145, u. **70**, 140. — Grönqvist, Et fall av Friedreichs ataxi kombinerad med muskelatrofi. Hygiea. **80**. Nr. 11. 1918. Ref. Neurol. Centralbl. 1919, Nr. 2, S. 65. — Hübscher, Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis der Friedreichschen Krankheit. Inaug.-Diss. Zürich 1909. — Jastrowitz, Hereditäre Ataxie mit Muskeldystrophie. Neurol. Centralbl. 1911, S. 426. — Jendrassik, Handb. d. Neurologie von M. Lewandowsky, **2**, 386. 1911. — Jendrassik, Die hereditären Krankheiten. Handb. d. Neurologie v. M. Lewandowsky **2**, 344. 1911. — Kahler und Pick, Über kombinierte systematische Erkrankungen des Rückenmarkes. Arch. f. Psychiatr. **8**, 251. — Kloft, Zwei Fälle von hereditärer Ataxie. Inaug.-Diss. Gießen 1906. — Kollarits, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Heredodegeneration. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Nr. **34**, S. 410. — Lannois et Porot, Le coeur dans la maladie de Friedreich. Revue de Médecine 1905, S. 853. Ref. Neurol. Centralbl. 1906, S. 416. — Mackenzie, A case of non hereditary Friedreichs disease. Amer. c. Journ. of the med. sciences 1894. April. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1894, Nr. 39. — Marie, Pierre, Sur l'Hérédoataxie cérébelleuse. Sem. méd. 1893, S. 444. — Mendel, Zwei Geschwisterpaare mit Friedreichscher Krankheit. Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 41, S. 1308. — Menzel, Beitrag zur Kenntnis der hereditären Ataxie und Kleinhirnatrophie. Arch. f. Psychiatr. **22**, 160. 1890. — Mingazzini, Weitere Beiträge zum Studium der Friedreichschen Krankheit. Arch. f. Psychiatr. **42**, 917. 1907. — Moody, A. R., Friedreichs Ataxia. Lancet 1910, Januar 15. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1910, Nr. 37, S. 931. — Müller, Ed., Zur Pathologie der Friedreichschen Krankheit. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **32**, 137. 1907. — Nonne, Über eine eigentümliche familiäre Erkrankungsform des Zentralnervensystems. Arch. f. Psychiatr. **22**, 283. 1891. — Nonne, Über einen in congenitaler bzw. acquirierter Koordinationsstörung sich kennzeichnenden Symptomenkomplex. Arch. f. Psychiatr. **27**, 479. 1895. — Nonne, Ein weiterer anatomischer Befund bei einem Fall von familiärer Kleinhirnataxie (Einteilung des Morbus Friedreich in eine spinale und cerebellare Form). Arch. f. Psychiatr. **39**, 1225. 1905. — Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 6. Aufl. 1913. S. 240. — Peiper, Über hereditäre Ataxie. Dtsch. med. Wochenschr. 1905, S. 1484. — Rankin, Friedreichs Ataxia. Lancet 1902. Januar 18. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1902, Nr. 46, S. 1147. — Raymond, Maladie de Friedreich et héréd-ataxie cérébelleuse. Nouv. Iconogr. de la Salp. 1905, Nr. 2. Ref. Neurol. Centralbl. 1906, S. 417. — Rothmann, Über familiäres Vorkommen von Friedreichscher Ataxie, Myxödem und Zwergwuchs. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 2. — Rüttimeyer, Über hereditäre Ataxie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **91**, 106. — Schultze, Friedr., Über familiäre Ataxie („hereditäre Ataxie“) mit fortschreitendem Schwachsinn nebst einer Mitteilung über multiple Sklerose bei Geschwistern. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **63**, 257. 1919. — Schultze, Friedr., Über die Friedreichsche Krankheit und ähnliche Krankheitsformen, nebst Bemerkungen über nystagmusartige Zuckungen bei Gesunden. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **5**, 27, 103. 1894. — Schultze, Friedr., Erwiderung auf den zweiten Artikel von Senator über hereditäre Ataxie. Berl. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 33, S. 760. — Seeligmüller, Hereditäre Ataxie mit Nystagmus. Arch. f. Psychiatr. **10**. 1880. — Seiffer, Über die Friedreichsche Krankheit und ihre Trennung in eine spinale und cerebellare Form. Charité-Annalen **26**, 413. 1902. — Senator, Über hereditäre Ataxie. Berl. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 21, S. 489, und 1894, Nr. 28, S. 639. — Simon, Un cas de maladie de Friedreich avec autopsie et examen histologique. Progr. méd. 1897, S. 145. Ref. Neurol. Centralbl. 1898, S. 26. — Singer, Die Sensibilitätsstörungen bei der Friedreichschen Krankheit. Monatsschr. f. Psychiatr. u. Neurol. **27**, 489. 1910.

— Söderbergh, Faut-il attribuer à une perturbation des fonctions cérébelleuses certains troubles moteurs du myxoedème. *Rev. neurol.* 1910, Nr. 22, S. 487. — Söderbergh, Symptomes cérébelleux dans le myxoedème. *Nordiskt medicinskt Arkiv* 3, Nr. 11. 1912. — Spiecker, Beiträge zum Studium der hereditären Lues des Nervensystems (Friedreichscher Symptomenkomplex). *Jahrb. f. Kinderheilk.* 79. *Ref. Neurol. Centralbl.* 1915, Nr. 1. — Stcherbak, Über die Kleinhirnhinterstrangbahn und ihre physiologische Bedeutung. *Neurol. Centralbl.* 1900, S. 1090. — Stein, Ein kasuistischer Beitrag zur hereditären Ataxie. *Prager med. Wochenschr.* 1902, S. 133. — Strakosch, Beitrag zur Ätiologie der Friedreichschen Ataxie. *Inaug.-Diss. Göttingen* 1909. — Thomas-Roux, Sur une forme d'héréd-ataxie cérébelleuse à propos d'une observation suivie d'autopsie. *Rev. de méd.* XXI, Nr. 9, S. 762. 1901. — Vorkastner, Über hereditäre Ataxie. *Med. Klinik.* 1914, Nr. 9, 10, 11, 12. — Weber, Drei neue Fälle von „reiner“ hereditärer Ataxie. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1901, Nr. 39, S. 676. — Wutscher, Zur Kasuistik der Friedreichschen Ataxie und der Hérédoataxie cérébelleuse Marie. *Med. Klinik,* 1910, Nr. 49, S. 1932.
