

(Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Bonn, dem Rheinischen Provinzialinstitut für psychiatrisch-neurologische Erbforschung [Direktor: Prof. *Pohlsch*] und der histopathologischen Abteilung [Prof. *Hallervorden*] des Kaiser Wilhelm-Institutes für Hirnforschung, Berlin-Buch [Direktor: Prof. *Spatz*].)

Über ein Geschwisterpaar mit einer eigenartigen frühkindlichen Hirnerkrankung nebst Mikrocephalie und über seine Sippe.

Von

F. Laubenthal und J. Hallervorden.

Mit 20 Textabbildungen und einem Stammbaum.

(Eingegangen am 7. Mai 1940.)

A. Klinisch-erbblologischer Teil ¹.

Von *F. Laubenthal*.

Das Rheinische Provinzial-Institut für psychiatrisch-neurologische Erbforschung, Bonn, wurde durch Frau Medizinalrat Dr. *Jores* in S. auf die im folgenden beschriebenen Fälle einer seltenen, bei beiden Kindern gleichförmigen Geschwistererkrankung gelegentlich des Todes des älteren Kindes aufmerksam gemacht. Die Sektion der inneren Organe dieses Kindes hatte keine makroskopisch erkennbaren krankhaften Befunde ergeben, außer einer allgemeinen Atrophie; das Gehirn konnte Herrn Prof. *Hallervorden* übersandt werden, der im 2. Teil über seine anatomischen Befunde berichtet. Das jüngere Kind konnte klinisch beobachtet werden. Die Seltenheit der Erkrankung gab Veranlassung zu einer eingehenden Erforschung der Sippe, deren erreichbare Mitglieder zum Teil in ihren Wohnungen, zum Teil in den zuständigen Gesundheitsämtern sowohl einer Allgemeinuntersuchung als auch insbesondere einer neurologisch-psychiatrischen Überprüfung unterzogen wurden. Von den insgesamt 161 lebenden Sippenmitgliedern konnten 56 nahe Blutsverwandte genauer untersucht werden; über die übrigen Verwandten ließen sich bei der durchweg in hohem Grade vorhandenen Einsicht der Sippenangehörigen im allgemeinen recht brauchbare Angaben erzielen, wenn auch selbstverständlich dabei nicht die Genauigkeit der Ergebnisse erzielt werden konnte, die bei ärztlicher Untersuchung zu erwarten gewesen wäre. Wichtig ist, daß nicht nur die Eltern der Kinder untersucht werden konnten, sondern auch bei deren Geschwistern, der Vetternschaft der Kinder, den Großeltern der Probanden und auch bei deren Geschwistern in über 80% der Lebenden ein körperlicher und psychiatrischer Befund angelegt

¹ Die Untersuchungen wurden ermöglicht durch die Unterstützung der Gesellschaft der Freunde und Förderer der Rheinischen Friedrich Wilhelm-Universität Bonn, der hier aufrichtig gedankt sei.

werden konnte, während in der Vetternschaft der Eltern und Großeltern und deren Nachkommen Lücken bleiben mußten; diese konnten uns aber nicht veranlassen, auf die Wiedergabe der auch in diesen Sippenbereichen festgestellten Befunde zu verzichten, da in solch seltenen, in ihrer Krankheitsstruktur aufklärungsbedürftigen Fällen jeder eventuelle Hinweis erbbiologischer Art willkommen geheißen werden muß, auch wenn er durch den entfernten Grad der Verwandtschaft solcher Sippenmitglieder an Beweiskraft im Einzelfalle erheblich einbüßt. — Zunächst nun die Mitteilung der Befunde, die nur das Wesentliche unserer Untersuchungsergebnisse enthalten können.

Probanden:

Fall 1. Gertrud K., geboren 11. 7. 32. Geburt in Gesichtslage. Geburtsgewicht 6 Pfund; bei der Geburt trotz angeblich normaler Schwangerschaftsdauer noch erhebliche Behaarung des Rückens, die in den ersten 4 Wochen verschwand. Sonst fiel an dem unauffällig entwickelten Kinde weder den Ärzten noch den Eltern etwas auf. Nur soll die Hebamme damals bemerkt haben, daß das Kind bei Lagerung auf die linke Seite blau werde. Im Alter von 2—3 Monaten häufige Nahrungsverweigerung; das Kind erbrach viel; die Entwicklung erlitt einen Stillstand. Im Alter von 3—4 Monaten ärztliche Konsultation; angeblich wurde eine „Drüsenstörung“ festgestellt; es wurde Elithyran verordnet. Im Alter von 4—5 Monaten fiel auf, daß der Kopf des Kindes ungewöhnlich klein blieb bzw. war. Um diese Zeit auch zweimal „Krämpfe“: das Kind schrie — unter maximaler Körperstreckung — auf, wurde im Gesicht blau, die Mutter rüttelte es und dann war es wieder bei Besinnung. — Die Nahrungsaufnahme wurde immer schlechter; fast bei jeder Mahlzeit Erbrechen. Im Alter von 5 Monaten Gewicht von etwa 11—13 Pfund. *Dieses Gewicht von 13 Pfund hat das Kind bis zu seinem am 11. 5. 38 erfolgten Tode nie überschritten.* Das Kind lernte anfänglich noch sich aufzurichten, erlernte aber nie das Sitzen. Es erkannte damals seine Eltern sowohl an der Stimme als auch am Aussehen. Im Alter von etwa 3—5 Monaten fiel den Eltern auf, daß in den unteren Gliedmaßen sich eine *Steifigkeit* entwickelte, während vorher alle Gliedmaßen locker beweglich waren. Diese Steifigkeit der Beine nahm ganz allmählich zu; im Alter von etwa 1 Jahr war es noch möglich, das Kind abzuhalten; dann aber wurde die Steifigkeit der Beine so stark, daß auch dies nicht mehr möglich war. Die Beine gerieten in eine Beugekontrakturstellung derart, daß im Kniegelenk etwa ein Winkel von 60° gebildet wurde. An den Füßen soll das Kind außerordentlich empfindlich gewesen sein. Etwas später entwickelte sich auch eine Versteifung an den oberen Extremitäten, und zwar zunächst so, daß das Kind die Arme nicht mehr nach rückwärts bewegen konnte und dann auch die Ellbogengelenke in eine Beugekontraktur gerieten. Die Hände blieben jedoch frei beweglich; es konnte mit dem Rasseln spielen. Um die gleiche Zeit etwa entwickelte sich allmählich eine Mißformung des Thorax, der zunehmend spitzer wurde. Eifrig durchgeführte gymnastische Übungen blieben nutzlos. — Fontanellenschluß im Alter von etwa 8—9 Monaten, seitdem Kopf nicht mehr gewachsen. Um die Zeit des Auftretens der sonstigen Versteifungen fiel auch auf, daß der *Kopf* des Kindes immer stärker *nach hinten* in den Nacken gezogen wurde; „er bohrte sich ins Kissen“. Im Alter von etwa 1 bis 1½ Jahren erlernte das Kind einige sprachliche Äußerungen wie da, da, ma, ma u. ä.; es „kauderwelschte“. Diesen *geringen Sprachschatz verlor* das Kind, dessen muskuläre Versteifung immer größere Fortschritte machte, im 3. Lebensjahr völlig. Abb. 1 zeigt das Kind im 3. Lebensjahr. — Erster Zahn mit etwa 1 Jahr; bis zum 2. Lebensjahr waren alle Zähne des Milchgebisses sichtbar. Im Alter von 2½ Jahren Blutungen an den Zähnen. — Im Alter von 3½ Jahren traten bei dem Kind einmal

5 Stunden lang anhaltende „*Lachkrämpfe*“ auf, in denen das Kind ständig „kicherte“, wobei ihm die Tränen in den Augen standen. Solche Zustände wiederholten sich in diesem Lebensabschnitt öfters. Im Alter von $4\frac{1}{2}$ Jahren etwa *erblindete* das Kind,



Abb. 1. Reproduktion einer Photographie der Gertrud K. aus dem 3. Lebensjahr. Mikrocephalie. Prognathie.

dessen Pupillen bereits im Alter von 1 Jahr „kleiner zu werden und sich zu trüben“ begannen, allmählich; um die gleiche Zeit etwa machte sich auch eine *Hörstörung* bemerkbar, die allmählich so weit führte, daß das Kind auf akustische Reize nicht mehr reagierte. Als das Kind im Alter

von 5 Jahren im Städtischen Gesundheitsamt Saarbrücken (Frau Medizinalrat Dr. Jores) untersucht wurde, ergab sich folgender Befund: das Kind wiegt nur 10 Pfund. Kopfumfang 37 cm. Im Verhältnis zum Hirnschädel größerer Gesichtsschädel. Größter Längsdurchmesser des Kopfes: 12,5 cm, bitemporaler Durchmesser 8 cm, biparietaler Durchmesser 10 cm, Durchmesser an den Jochbeinen 7,5 cm. Kyphose der Wirbelsäule. Thorax seitlich stark abgeflacht; Kopf mit Nackensteifigkeit dorsal flektiert. Spasmen der Gliedmaßen bzw. der Beine. PSR. und ASR. nur schwer auslösbar. Babinski negativ. WaR. negativ. Hornhaut beider Augen stark getrübt, am rechten Auge bedeckt die Trübung die Pupille ganz. Das Kind spricht nicht, versteht nicht, sieht nicht, kennt die Eltern



Abb. 2.



Abb. 3.

Abb. 2 und 3. Gertrud K. im beginnenden 6. Lebensjahr; extreme Atrophie; Spitzbrust. Kontrakturstellung der Extremitäten. Opistotonushaltung des Kopfes.

nicht mehr wie früher und lacht seit $\frac{3}{4}$ Jahren nicht mehr. Diagnose: Mikrocephalie mit hydrocephalen Symptomen. — Die von Frau Medizinalrat Dr. Jores zur Verfügung gestellten Abbildungen (2 und 3) zeigen das Kind zum Zeitpunkt dieser Untersuchung. — In der letzten Zeit des Lebens kam es bei dem Kinde dann noch zu einer völligen Versteifung der stets schleimig belegten Zunge, das

Essen blieb dem Kinde im Munde stecken; schließlich konnte es den Mund auch nicht mehr richtig öffnen, der Schluckakt versagte ganz. Am 11. 5. 1938, im Alter von 5 Jahren und 10 Monaten Exitus. Die Sektion ergab an den inneren Organen makroskopisch außer der allgemeinen Atrophie keinen krankhaften Befund, das Gehirn wurde in Formalin gelegt und Herrn Prof. Hallervorden übersandt, auf dessen Ausführungen verwiesen werden kann.

Nachdem aus ärztlicher Indikation wegen eines Schwächezustandes der Mutter, die das Kind in außerordentlich aufopfernder Weise gepflegt hat, eine weitere Gravidität unterbrochen worden war, wurde am 16. 7. 36 das Kind Kurt K. geboren. Vor seiner Zeugung hatten die Eltern ärztlichen Rat eingeholt, ob es sich bei der Erkrankung des Kindes Gertrud K., um ein Erbleiden handle oder nicht; es wurde ihnen der Rat nach weiteren Kindern gegeben.

Fall 2. Kurt K., geboren 16. 7. 36. Normaler Partus. Die Eltern, die in Sorge das Kind genau betrachteten, die Hebamme und ebenso ein in den ersten Monaten konsultierter Kinderarzt konnten bei dem normal entwickelten Kinde nichts Abnormes feststellen. Kopfumfang bei der Geburt 35 cm. Es fiel eine Behaarung über der Lendengegend auf, die bald verschwand. Die Beweglichkeit des Kindes war ganz ungestört. *Im Alter von 3—4 Monaten setzte dann ein Prozeß ein, der in den Einzelheiten dem Verlauf bei dem Kinde Gertrud K. außerordentlich ähnlich war.* Wiederum Beginn mit Nahrungsverweigerung; Erbrechen. Dann wurden die Beine steif, sie „legten sich übereinander“. Die Beweglichkeit der Füße blieb besser als die der Ober- und Unterschenkel und blieb auch besser als bei der Schwester. Wiederum gymnastische Übungen erfolglos. Das Kind erlernte es noch, sich aufzurichten, konnte aber *nie sitzen*, weil es immer wieder zurück fiel. Allmählich stellte sich auch bei ihm — etwa im Alter von 4—5 Monaten — die *Opisthotonushaltung des Kopfes* ein. Das Kind nahm im Wachstum nicht mehr zu; desgleichen Gewichtsstillstand, nachdem das Kind im 1. Lebensjahr ein Gewicht von 14 Pfund erreicht hatte. An den oberen Extremitäten stellte sich gleichfalls eine Steifigkeit ein, von der die Hände — wie auch bei der Schwester — verschont blieben. Im Alter von 5 Monaten stellten sich einige „Kutterlaute“ ein, es lernte etwas „babbeln“, darin aber später kein Fortschritt mehr. Nie Krämpfe. — Als das Kind im Alter von 13 Monaten durch das Städtische Gesundheitsamt Saarbrücken untersucht wurde, ergab sich folgender Befund (Frau Medizinalrat Dr. Jores): Gewicht 6,5 kg. Schädelumfang 38,5 cm. Rigidity der Gliedmaßen. Beine leicht spastisch, lassen sich nicht völlig strecken. Kopf etwas retroflektiert, leichte Nackensteifigkeit. PSR. und ASR. kaum auslösbar; das Kind kann nicht sitzen, ist unrein, lacht, erkennt die Mutter.

Am 7. 6. 38 kam das Kind in unsere klinische Beobachtung. *Befund:* Körperlänge: etwa 73 cm. Gewicht: 6,5 kg. Horizontaler Schädelumfang: 39 cm. Biparietaler Durchmesser: 10,5 cm. Größter Längsdurchmesser: 12,6 cm. Gesichtshöhe: 8,2 cm. Breitester Gesichtsdurchmesser: 9 cm. Niedrige Stirn (Glabella-Haarsatz: 2,6 cm). Im Verhältnis zum Kopf auffallend große Ohren (Ohrhöhe 4,8 cm, Ohrbreite 3,3 cm). Der Gesichtsschädel ladet wesentlich breiter aus als die merkwürdig eingezogenen Temporalgegenden. Bezüglich der Kopfform s. Abb. 4. Gaumen auffallend hoch und breit. Prognathie des Oberkiefers (Unterkiefer etwa



Abb. 4. Kurt K. zu Ende des 2. Lebensjahres. Mikrocephalie. Prognathie.

1,5 cm zurückliegend). Kopfbehaarung unauffällig. Vordere Schneidezähne ganz entwickelt, übrige Zähne sämtlich durchgebrochen, aber noch nicht stärker entwickelt.

Der Kopf wird stets in den Nacken gezogen gehalten (s. Abb. 5). Im übrigen fällt bei Prüfung der Augenbewegungen auf, daß das Kind dabei auffallend rasch

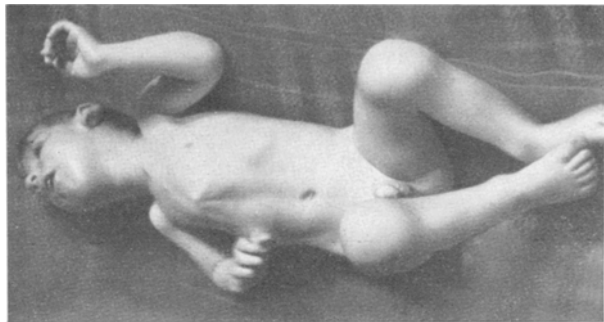


Abb. 5. Kurt K. Atrophie, Kontrakturstellung der Extremitäten. Opistotonushaltung des Kopfes.

mit Kopfbewegungen einsetzt, obwohl eine geringe Blickbewegung genügt hätte, das Blickziel zu erfassen (Stellreflex). Es läßt sich aber feststellen, daß die Bulbi die Endstellungen überall erreichen können. — Links besteht eine *Opticusatrophie*, rechts der Befund eines *Netzhautglioms* (Universitäts-Augenklinik Bonn). Die

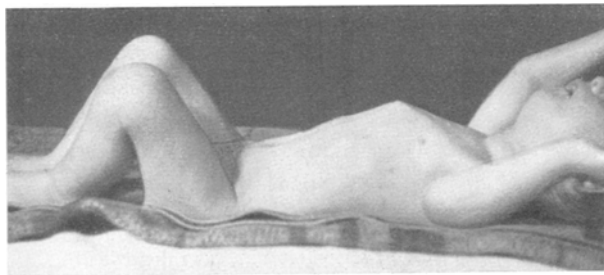


Abb. 6. Kurt K. Stellung der Extremitäten. Spitzbrust.

Zunge wird unauffällig bewegt, der Mund stets leicht geöffnet gehalten. Störungen der Facialisinnervation sind nicht nachweisbar. Sprachlich werden nur einige da-da-Laute beobachtet. Das Kind folgt akustischen Reizen richtig durch Kopfdrehung. Die Wirbelsäule zeigt im oberen Brustteil eine deutliche Kyphose. Die Brust zeigt eine beträchtliche Deformierung. Sie ist — wie bei der Schwester — auffallend spitz, das Brustbein springt hoch vor (s. Abb. 5). Beide Kniegelenke sind unverhältnismäßig breit entwickelt, ihr Umfang entspricht fast dem der Oberschenkelmitte (vgl. hierzu auch die Abbildung der Schwester, Abb. 3). Im Bereich der oberen Extremitäten besteht eine — *proximal stärkere* — *Tonuserhöhung*. Das Kind macht Spielbewegungen mit den Händen, die aber auffallend ausfahrend sind und gelegentlich eindeutig *athetotischen* Charakter haben. Bei Greifbewegungen der rechten Hand zeigen sich *Mitbewegungen* links und umgekehrt. Die Bauchdeckenmuskulatur ist derb angespannt. Die Bauchdeckenreflexe sind nicht auszulösen.

Die unteren Extremitäten sind im Hüftgelenk an den Leib adduziert und bilden mit diesem einen Winkel von etwa 90°. Im Kniegelenk besteht gleichfalls eine Beugestellung (s. Abb. 6). Eine Streckstellung der Beine wird nie beobachtet. Im linken Bein besteht eine noch stärkere Tonusvermehrung als im rechten. Im rechten Bein läßt sich gelegentlich Entspannung erzielen, jedoch zeigt sich dabei ein immer wieder einschließender Rigor. Es besteht beiderseits ein deutlicher Adduktorenspasmus, der bei der Schwester in diesem Lebensabschnitt noch wesentlich stärker gewesen sein soll. Bei *passiven* Bewegungen der rechten unteren Extremität werden links gleichsinnige *Mitbewegungen* im Hüftgelenk beobachtet und umgekehrt, Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits nicht auslösbar. Babinski, Oppenheim, Gordon, Rossolimo, Mendel-Bechterew: beiderseits Ø. Auf sensible Reize reagiert das Kind allenthalben mit einem starken monotonen Weinen.

Das Kind reagiert auf optische und akustische Reize. Es erkennt seine Eltern, kennt auch einige Spieldinge (z. B. die Kinderrassel, nach der es auch spontan greift). Es meldet spontan Hunger kaum,



Abb. 7. Ludwig K.
Krümmung beider Kleinfinger.

sondern wird regelmäßig gefüttert, wobei es sehr häufig erbricht. Veränderungen an den inneren Organen sind klinisch nicht festzustellen. Keine Hautveränderungen. Die Schilddrüse ist nicht eindeutig zu palpieren. Röntgenologisch keine Skeletanomalien nachweisbar (alle Skeletteile geröntgt). Bögen der unteren LWS. noch nicht geschlossen; am Schädel Nähte noch offen, auffallend niedriger Stirnbereich, im linken Scheitelbein auffallend breiter Diploevenenkanal. Verkalkungen röntgenologisch nicht nachweisbar (Dr. Baumann, Chirurgische Klinik). Wa.R. negativ.

Erbbiologischer Befund (die angegebenen Nummern verweisen auf die beigegefügte Sippentafel):

Vater. Ludwig K., 29 Jahre alt, Elektrotechniker (Nr. 123). Vor einigen Jahren Herzneurose festgestellt, nennt sich selbst „etwas nervös“.

Befund. Etwas asymmetrischer Schädel ohne wesentliche Formbesonderheiten. Doppelter Haarwirbel (wie beim Vater des Ludwig K.). Schädelumfang 54 cm.

Feinschlägiger Tremor der Hände; sonst neurologisch o. B. Beide Kleinfinger zeigen im Endglied eine starke Einwärtskrümmung (s. Abb. 7). Diastase zwischen Großzehe und 2. Zehe (s. Abb. 8). 2. Zehe und 3. Zehe beiderseits ziemlich weitläufig verbunden (s. Abb. 8). Rechts neben der Wirbelsäule rotbrauner, sich rauhführender, etwa erbsengroßer Naevus; an einer anderen Körperstelle ein isoliertes kleines Fibrom. Röntgenologisch am Schädel kein krankhafter Befund; insbesondere auch keine Verkalkungen. Wa.R. negativ. *Psychisch:* intelligenter fleißiger Mann mit freundlichem und sehr interessiertem, zuvorkommendem Wesen, der die Sippenuntersuchung in jeder Weise fördert.

Mutter. Elisabeth K., geborene P., 30 Jahre alt (Nr. 155). Nach der Geburt der Gertrud K. im (angeblich fieberhaften) Wochenbett *vorübergehend Zuckerausscheidung* im Urin. War sonst nie wesentlich krank.

Befund. Leichte *Strumx* beiderseits ohne sichere thyreotoxische Zeichen. Die Struma tritt zur Zeit der (regelmäßigen) Menses und bei Gravidität stärker auf. Neurologisch o. B. Einige behaarte Naevi. Röntgenologisch Schädel o. B. Wa.R. negativ. *Psychisch:* intelligente, fleißige Frau ruhigen und gelassenen Tempera-

ments, die sich für ihre kranken Kinder aufopfert und in stiller Resignation mehr als ihre Pflicht tut.

Geschwister des Vaters.

120. 1. Im Alter von 16 Jahren an Lungenentzündung gestorben. War psychisch und angeblich auch somatisch unauffällig.

121. 2. Frühgeburt. Starb an *Krämpfen*.

122. 3. Magd. K., 32 Jahre alt. Röntgenschwester. Nicht untersucht. Magenoperation durchgemacht, als sonst gesunder, tüchtiger und energischer Mensch geschildert. Angeblich keine körperlichen Auffälligkeiten, insbesondere keine Schädelanomalien, auch keine Finger- oder Fußanomalien.

123. 4. Vater des Probanden, s. oben.

124. 5. Anneliese K., 18 Jahre alt, Stenotypistin. Kräftig, athletischer Habitus, Sportsmädel. *Beide Großzehen in Verkürzungsstellung, leichter Hohlfuß*, sonst somatisch o. B. *Psychisch*: intellektuell o. B., lebhaft, temperamentvoll.

Geschwister der Mutter und deren Kinder (Vettern des Probanden):

155. 1. Mutter des Probanden.

156. 2. Luise R., geborene P., 28 Jahre alt, Schlossersfrau. Nie wesentlich krank gewesen. — *Struma* ohne thyreotoxische Symptome. Kleine Pigmentnaevi in der ganzen Haut verstreut. Neurologisch o. B. Intelligente, fleißige, aufgeschlossene Frau.

Aus ihrer Ehe mit dem gesunden R. stammt 1 Kind:

194. Otto R., 3 Jahre alt. Frisches, gesundes, intellektuell unauffälliges Kind. Weit ausladende Parietalia, etwas spitze Stirn. Naevus an der Gesäßgegend, unterhalb des rechten Auges stärker behaarter Pigmentnaevus (wie beim Vater).

157. 3. Anna H., geb. P., 27 Jahre alt. War bislang im wesentlichen gesund. *Nach der Eheschließung und Gravidität Gewichtszunahme um 60 Pfund (!)*, *Struma*. *Pedes plani*. Neurologisch o. B. Am linken Oberarm großer, behaarter Pigmentnaevus. Intelligente Bäckersfrau, in der Ehe führender Teil. Aus ihrer Ehe mit H. stammt ein Kind:

195. Wolfgang H., 2 Jahre alt. Schwächliches Kind, das kürzlich eine Peritonitis durchgemacht hat. Seitdem nächtliche Angstzustände. Intellektuell normal entwickelt. Naevus am Rücken. Neurologisch o. B.

158. 4. Angeblich normal entwickelte Totgeburt.

Vetternschaft des Vaters und deren Kinder (väterlicherseits).

96—97. Geschwister W. Besonderheiten (auch bei den Kindern von 96) nicht eruierbar.

98—101. Geschwister H. Sämtlich sehr intelligent. Somatische Besonderheiten nicht bekannt.

102. Hedwig L., geb. S., 29 Jahre alt. Asthenischer Habitus. *Teleangiektasien* in der Umgebung der Nase. *Schnurrbartbehaarung*. *Sehr lebhaftes Reflexitätigkeit, Tremor der vorgestreckten Hände*. *Stark vermehrte vegetative Ansprechbarkeit*. Rasches Erröten. Aus ihrer Ehe mit S. stammt ein psychisch sehr lebhafter und somatisch nach dem Ergebnis unserer Untersuchung gesunder Junge (180).



Abb. 8. Ludwig K. (Vater des Probanden). Diastase der 1. und 2. Zehe. Weitgehende häutige Verbindung der 2. und 3. Zehe.

103. Unauffällig.

Vetterschaft des Vaters und deren Kinder (mütterlicherseits).

126. Unauffällig.

127. Emilie J., geb. K., 35 Jahre alt, Hausfrau und Sprechstundenhilfe. Außer *leichter Prognathie* des Oberkiefers somatisch o. B., neurologisch o. B. Intelligent, etwas gezieltes Wesen. Aus ihrer Ehe mit dem gesunden J., in dessen Familie Diabetes nicht vorgekommen ist, stammt:

181. Karl Heinz J., 11 Jahre alt. *Leichte Prognathie* des Oberkiefers; Krümmung der Kleinfinger (s. Abb. 9). *Seit dem 7. Lebensjahr schwerer Diabetes* (insulinbehandelt). Nächtliche Kramp fzustände in den Beinen. PSR. und ASR. nur schwach auslösbar. Intelligenter Junge.

128. Unauffällig.

129. Helene E., geb. K., 33 Jahre alt. Wegen Körperschwäche 1 Jahr zu spät eingeschult; Ziel der Volksschule nicht erreicht. *Befund: Asthenisch. Angeborener Katarakt des rechten Auges*, geringe Mikrophthalmie rechts. Neurologisch o. B. *Psychisch: Ausgesprochen fahrig*, intellektuell sicher erheblich unterwertig, versagt beim Rechnen weitgehend; Lesen ungeübt; geringe Allgemeinkenntnisse, deren Wiedergabe durch ihre außerordentlich unkonzentrierte Art außerdem noch erschwert ist. Diagnose: *Debilitalas*. Aus ihrer Ehe mit E. stammen 2 Kinder, von denen das eine (182) sehr schwächlich ist, ein Bruchleiden hat und auch psychisch eine zum wenigsten stark verzögerte Entwicklung durchmacht, das andere (183) bislang unauffällig ist.



Abb. 9.

130. Angeblich keine Besonderheiten.

132—137. Geschwister K. Ihre Untersuchung war nicht möglich, da sie wie ihre Eltern sich dieser entzogen. Soweit Zuverlässiges festzustellen war, ist dieser Zweig der Familie sozial abgeglitten. Der älteste Bruder gilt als asozialer Psychopath, was in gewissem Umfange auch von seinen Geschwistern behauptet wird.

138—142. Besonderheiten nicht eruierbar. Gehobenes soziales Niveau. 139 leidet an Tuberkulose, der mit dem Probanden nicht blutsverwandte Vater (67) der Geschwister an einem Diabetes.

Vetterschaft der Mutter und deren Kinder (väterlicherseits).

143. Maria N., geb. H., 42 Jahre alt. Früher Krankenpflegerin; vor 15 Jahren gallenleidend gewesen. *Befund: Struma. Schnurrbartbehaarung*. Neurologisch kein sicher krankhafter Befund; gesteigerte affektive Ansprechbarkeit; primitiv, aber nicht schwachsinnig. Aus ihrer Ehe mit N. stammen 4 Kinder, von denen

186 das erstgeborene Mädchen im Alter von 3 Monaten plötzlich an einem „Schlaganfall“ starb.

187 eine Frühgeburt im 7. Monat war, die nur 6 Stunden lebte und

188—189 die beiden übrigen Kinder gesund und unauffällig sind.

144. Starb jung an Tuberkulose.

Geschwister Schl.

147. Fritz Schl., 36 Jahre alt, Malermeister. Unauffällig, 2 gesunde Kinder (190—191).

148. Karl Schl., 34 Jahre alt, Kranführer. Als Kind Rachitis mit Krämpfen. Verspätete intellektuelle Entwicklung, sonst o. B.

149. Reinhold Schl., 32 Jahre alt, Schneider; unauffällig.

150. Maria K., geb. Schl., 30 Jahre alt, Angestelltenfrau; keine Besonderheiten bekannt, 2 gesunde Kinder (192—193).

- 151. Hermann Schl., 26 Jahre alt; früher Bauchfelltuberkulose; unauffällig.
- 152. Frieda Schl., starb im Alter von $1\frac{1}{2}$ Jahr an Brechdurchfall.
- 153. Gertrud Schl., 19 Jahre alt; unauffällig.
- 154. Georg Schl., 17 Jahre alt; in der Schule einmal sitzengeblieben, im Beruf tüchtig.

Vetterschaft der Mutter und deren Kinder (mütterlicherseits).

- 159. Totgeburt (Geburtstrauma).

Geschwister F.:

164. Maria Sch., geb. F., 42 Jahre alt. Früher schlank, jetzt korpulent. Hat mehrfach *endogene depressive Verfassungszustände* durchgemacht, in denen sie sich gehemmt, ängstlich und arbeitsinsuffizient fühlte. Intellektuell nicht auffällig, bei der Untersuchung eigenwilliges, ziemlich verschlossenes, herbes, etwas lang-sames Wesen. *Struma*: neurologisch o. B. Aus ihrer Ehe mit dem Bäcker Sch. stammen 4 Kinder:

- 196. Walter Sch., 20 Jahre alt, erlernt das Bäckerhandwerk; unauffällig.
- 197. Hans Sch., starb im Alter von 5 Monaten an Brechdurchfall.
- 198. Fritz Schl., 14 Jahre alt, Bäckerlehrling, unauffällig.
- 199. Emmi Sch., 13 Jahre alt; unauffällig.
- 165. Luise Qu., geb. F., 38 Jahre alt. Nie wesentlich krank gewesen. *Struma. Teleangiectasien* der Wangen. Varikosis. Lebhafter als ihre Schwester Maria, wesentlich gefühlwärmer und aufgeschlossener als diese. Führt neben dem Haus-halt eine kleine Wirtschaft. Aus der Ehe mit dem Kraftfahrer Qu. stammen:
 - 200 eine gesunde unauffällige 11jährige Tochter und
 - 201 ein 8jähriger Sohn, der in der Schule eine auffallende Leseschwäche zeigt.
- 166. Heinr. F., 36 Jahre alt. Im Alter von etwa 21 Jahren erkrankte der schon vorher durch ein „vornehmes Getue“ auffällige F. an Beziehungsideen und depres-siven Verstimmungen und wurde im 26. Lebensjahr nach einem heftigen Erregungs-zustand, in dem er die Mutter mit dem Messer bedrohte, in die Anstalt K. eingelie-fert. Dort kataton; verworrene Halluzinationen, völliger Autismus, sehr starke affektive Verblödung. Neurologisch kein krankhafter Befund. *Starke Struma*. Diagnose: *Schizophrenie*.

167. Henriette R., geb. F., 33 Jahre alt. In der Schule die schwächste der Ge-schwister. *Struma. Schnurrbart- und Kinnbehaarung. Klobige Motorik, wenig belebte Mimik, insgesamt auch etwas bewegungsarm. Klagt über gesteigerte Erregbarkeit und auffallende Ermüdung.* Intellektuell primitiv, einfältig. Aus ihrer Ehe stammen 202 und 203 zwei bislang angeblich nicht auffällige Kinder.

168. Emma F., ledig, 26 Jahre alt. Sehr gute Schülerin. Athletisch, auffallend adipös. *Struma*. Neurologisch o. B. *Psychisch*: herb, zurückhaltend, verschlossen, scheu, klagt selbst, daß sie „nicht aus sich heraus“ könne. Stärkere Verstimmungs-zustände negiert.

169. Maria H., geb. Cl. *Struma*; Adipositas. Neurologisch o. B. Intellektuell etwas langsam, primitiv; zur Zeit der kriminellen Verfehlungen ihres Mannes (von denen sie nichts wußte) stärkere reaktive Erscheinungen. Aus ihrer Ehe mit dem haltlosen H. stammen

- 204 ein klein an Diphtherie gestorbener Junge und
- 205 ein bislang unauffälliger Junge.

Geschwister Cl.

172. Paula L., geb. Cl., 26 Jahre alt. In der Schule einmal sitzengeblieben. Asthenisch; *Struma*. Neurologisch o. B. *Psychisch*: primitiv, erregbar. Aus ihrer Ehe mit dem gleichfalls als erregbar geschilderten Anstreicher L. stammen 3 Kinder:

206. Bis auf Nasenwucherungen unauffälliger Junge, der ein Geburtsgewicht von nur 4 Pfund hatte.

207. Fritz L., 2 Jahre alt, bis jetzt nur Schneidezähne und je 1 Backenzahn beiderseits. Erste Zähne mit 1 Jahr, seitdem kaum mehr Gewichtszunahme, wiegt jetzt nur 18 Pfund. Kann nicht sitzen und nicht stehen. Keine Paresen nachweisbar. Nur mäßige Rachitis. Auffallend vorspringende Stirn, eingezogene Schläfenpartien. *Endokrine (?) Entwicklungsstörung.*

208. Säugling; bislang unauffällig.

173. Unauffällig.

Geschwister S.:

175. Oskar S., 32 Jahre alt, Landrat. Asthenisch. Neurologisch o. B. Intelligenter; frisches, freies, offenes Wesen. Aus seiner Ehe mit Martha M. stammen 3 Kinder: 209—211, von denen das älteste an Diphtherie starb.

176. Infolge Querlage in der Geburt gestorben.

28. *Großvater väterlicherseits und Geschwister:*

1. Elise W., geb. K., 61 Jahre alt. Angeblich nie wesentlich krank gewesen. *Auffallende Adipositas. Schnurrbartbehaarung. Teleangiektasien des Gesichts. Pergamentartige Haut des Handrückens. X-Beine. Varikosis. Neurologisch o. B. Aktiv, aber primitiv; als geizig geschildert.*

29. 2. Ludwig Fr. K., *Großvater väterlicherseits des Probanden.* Starb im Alter von 58 Jahren an Herzleiden. Pyknischer Habitus, hohe Stirn (Photographien). Intelligenter, sehr fleißiger Schlosser.

30. 3. Helene H., geb. K., 58 Jahre alt. Pyknischer Habitus. Seit Jahren *Diabetes.*

31. 4. Lina S., geb. K., 56 Jahre alt. Pyknisch adipös. *Teleangiektasien. Naevus am Rücken. Gichtische Veränderungen an verschiedenen Gelenken der linken Hand und Finger. Erhebliche klimakterische Beschwerden.* Rührig, bescheiden, intellektuell o. B.

32. Kath. K., mit 30 Jahren verstorben. Gewicht mit 11 Monaten bereits 27 Pfund. Diese *auffallende Fettsucht*, die seit Geburt

bestand, blieb auch später bestehen; *Hochwuchs* (s. Abb. 10). War in ihren Bewegungen auffallend steif, im ganzen bewegungsarm und sicher antriebsgestört. Lernete in der Schule schlecht. Starb an Erscheinungen einer Herz- und Niereninsuffizienz. Diagnose: *Endokrine (hypophysäre?) Störung.*

33. Sophie Sch., geb. K., 50 Jahre alt. Wegen Körperschwäche 1 Jahr später eingeschult. Bis zum 35. Lebensjahr Gewicht 116 Pfund, seitdem erhebliche Gewichtszunahme. Seit 2 Jahren „Asthma“. Größe 1,59 m. Erhebliche Adipositas. Gewicht 90,5 kg. (*Endokrine Fettsucht.*) Varikosis: Emphysem. Funktionelle Reflexsteigerung. Klagt über *erhebliche klimakterische Beschwerden.* Intellektuell unauffällig, etwas primitiv und im Tempo langsamer als ihre Schwester Lina.

Großmutter väterlicherseits und Geschwister:

70. 1. Franz K., 63 Jahre alt, Invalide (Eisenbahnschlosser). Seit 6 Jahren invalidisiert wegen Kopfbeschwerden. Hörstörungen und Schwindelanfällen.



Abb. 10.

Asthenisch. Hochgradige *Schwerhörigkeit*. Beim *Romberg* deutliches *Schwanken*, beim *Gang mit geschlossenen Augen Abweichen nach links*. *Dysidiadochokinese links*. Opticus links o. B., rechts wegen Folgen früherer Verletzung nicht einzusehen. Bei Zielbewegungen und beim Schreiben deutlicher *Tremor*. Wa.R. früher negativ. *Diagnose: Unklare organische Hirnerkrankung. Degenerative Acusticus-erkrankung mit Kleinhirnsymptomen?* Kleinfinger gekrümmt wie beim Vater des Probanden (s. Abb. 11). Diastase der Großzehe und 2. Zehe beiderseits.

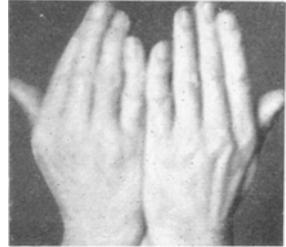


Abb. 11.

71. 2. Magdal. K., geb. K., 58 Jahre alt. Hausfrau. *Großmutter väterlicherseits des Probanden*. Pyknisch. *Struma mit Verdacht auf leichte Thyreotoxikose* (etwas Glanzauge, leichter Tremor der vorgestreckten Hände). Abschwächung des linken ASR. als Rest einer vor 2 Jahren durchgemachten Ischias, sonst neurologisch o. B. *Psychisch*: auffallend weiche, nachhaltig reagierende Frau, die mehrfach *endogen-depressive Verstimmungszustände* durchgemacht hat.

72. 3. Johann K., 57 Jahre alt, Vorlackierer. Nicht untersucht. Gilt als gesund und fleißig, leidet sehr unter seiner trunksüchtigen Frau.

73. 4. Nicht untersucht. Hat mehrfach endogen-depressive Verstimmungen erheblichen Grades durchgemacht.

Vetterschaft des Großvaters väterlicherseits und deren Nachkommen.

20. Besonderheiten nicht bekannt, ebenso nicht bei den Eltern (1 und 3).

Geschwister Schm.:

34. Dorothea M., geb. Schm., 51 Jahre alt. Somatisch kein krankhafter Befund, auch neurologisch o. B. Intellektuell unauffällig, zielbewußt, energisch. Ihre aus 2 Ehen stammenden 4 Kinder 105—108 sind gesund.

35. Karoline Schm., 48 Jahre alt. War von jeher körperlich und geistig zurück. Hat aber in der Schule lesen und schreiben gelernt. *In den letzten Jahren aber auffallender körperlicher und geistiger Verfall* (Abmagerung, zunehmende Langsamkeit und Gedächtnisverfall). *Befund*: Größe 153,6 cm. Gewicht 38,5 kg (!). Kachektischer Eindruck, sehr dürftige Muskulatur. Kyphose (s. Abb. 12). Beiderseits starke Pedes plani, Hallux valgus. Auffallend niedriger Haaransatz an der Stirn, erhebliche Gesichtssymmetrie (s. Abb. 13). Schädelumfang 52,5 cm. Mimische Starre. Beim Gehen kaum Mitbewegungen, Einwärtsstellung der Füße. Myopische Fundusveränderungen. Kopf nach rechts gehalten. Augenbewegungen nur spärlich ausgeführt. Parese nicht nachweisbar. Hornhautreflex beiderseits fast fehlend trotz ergiebigem Reiz. Bei Lidschluß bleibt das rechte Oberlid zurück. Schlecht artikulierte Sprache. Überstreckbare Handgrundgelenke beiderseits. Überstreckbarkeit der Fußgelenke nach innen; proximal an den Extremitäten diffuser Rigor. Bauchdeckenreflexe rechts lebhafter als links. PSR. beiderseits gesteigert. ASR. fehlend, links schwach auslösbar. Kein Babinski, Oppenheim usw. Am ganzen Körper auffallend stark abgestumpfte Schmerz-



Abb. 12.

empfindung. *Psychisch*: zeitlich grob desorientiert. Bild einer schweren Demenz. Kann auch kleinste Rechenaufgaben nicht mehr lösen, weiß nicht, wer Adolf Hitler ist, weiß nichts mehr von der Saarabstimmung und der Zeit der französischen Besatzung anzugeben. Völlig stumpf, leer, sehr grobe Verlangsamung. Röntgenbefund des Schädels: Verdacht auf geringfügige intracerebrale Verkalkungen, kein sicher krankhafter Befund. *Diagnose*: Organische progrediente Hirnerkrankung bei angeborenem Schwachsinn mit Demenz.

Vetternschaft der Großmutter väterlicherseits und Nachkommen. Geschwister M.:

Der Vater (7) der Geschwister und ebenso sein Bruder (8) galten als querulatorische Psychopathen.

41. Heinrich Jakob M., 57 Jahre alt, ledig, Schneider. Vom I.—4. Lebensjahr Krämpfe. Schon in der Jugend auffällig durch merkwürdige Neigung zu Faxen, wobei wahrscheinlich auch eine intellektuelle Minderwertigkeit wirksam war. Im 5. Dezennium psychotisch erkrankt mit merkwürdigen Größenideen, hielt



Abb. 13.

sich zur Regelung des Straßenverkehrs in S. berechtigt und nannte sich später „Verkehrsminister in S.“ Anstaltsaufnahme im 49. Lebensjahr. Dort zerfahrene Größenideen, Personenverknennung, gereiztes, poltriges Wesen. *Diagnose* zunächst: Deblilität mit Wahnbildungen; allgemeine konstitutionelle Schwäche. Im weiteren Verlauf ganz wechselnder Inhalt der immer absurden Größenideen, von denen er ganz beherrscht wird. Poltrig, laut, aber nie aggressiv; wirkt in seiner Motorik automatenhaft. Halluzinäre Erlebnisse nicht eindeutig sichergestellt. Die Form der Psychose erinnert in Einzelheiten immer wieder an paralytische Verhaltensweisen, jedoch keine mnestiche Störung nachweisbar, neurologisch und serologisch im Blut und Liquor kein krankhafter Befund. Stark

asthenischer Habitus; Rhinophym, Teleangiektasien. Leichte Oberkieferprognathie. *Diagnose*: *Paranoide Psychose*.

42. Adolf M., 55 Jahre alt, Schneider. Charakterlich als merkwürdig geschildert.

43. Emil M., 53 Jahre alt, Schneider. Asthenischer Körperbau. Wirkt wenig offen und gefühlswarm; nachhaltige Reaktionen, steht anscheinend auch unter seinen Geschwistern isoliert. Kein Anhalt für neurologische Erkrankung.

44. Gustav M. Als rechthaberischer, sehr selbstüberzeugter Mensch geschildert.

45. Emma H., geb. M. Angeblich gesund; hat 1 illegitimes Kind.

46—49. Paula, Lina, Hedwig, Frieda: nur Unzuverlässiges bekannt.

50—65. 16 Kinder, die sämtlich sehr klein starben und über deren Todesursache nichts in Erfahrung zu bringen war.

Großvater mütterlicherseits und Geschwister:

75. Jakob P., starb mit 24 Jahren an Tuberkulose; sonst als unauffällig geschildert.

76. Friedr. P., 55 Jahre alt, Schreinermeister. Kinderlos verheiratet. Wird als unauffälliger, fleißiger Mann geschildert.

77. Kath. H., geb. P., 64 Jahre alt. Vor 1½ Jahren „Gallenkolik“. Asthenischer Habitus. Nasenspitze auffallend weit vorspringend. *Verkürzungsstellung beider Großzehen mit leichtem Hohlfuß*. Neurologisch o. B. *Psychisch*: gilt als besonders fromm; freundliches, strebsames Wesen.

78. Wilhelm P., 60 Jahre alt. Verschollen; wird als großsprecherischer Psychopath geschildert.

79. Maria Schl., geb. P., 58 Jahre alt. Asthenisch. Neurologisch o. B. Sachlich, bescheiden, strebsam, ruhig, gelassen.

80. Christian P., 55 Jahre alt. *Großvater mütterlicherseits des Probanden*. Asthenischer Habitus. Intellektuell unauffällig. Als Jagdhüter sehr geschätzt.

81. Anna P., mit 40 Jahren an Schrumpfniere gestorben. Bis zu ihrer Erkrankung an Nierenleiden als unauffällig geschildert.

82. Ludwig P., mit 42 Jahren tödlich als Geometergehilfe verunglückt. Wird als regsamer, gut begabter Mann geschildert.

83. Oskar P., 46 Jahre alt, Ortspolizist. Athletischer Habitus. Neurologisch o. B. Ruhiges, gelassenes Wesen, intellektuell o. B.

Großmutter mütterlicherseits und Geschwister.

84. Im 1. Wochenbett verstorben; wird als unauffällig geschildert.

85. Susanne F., geb. Cl., starb im Alter von 63 Jahren an Krebs. *Struma*. Sonst nichts Besonderes bekannt. War verheiratet mit Heinr. F. (91), von dem seitens mehrerer Anverwandten Trunksucht und eigenbrötlerisches Wesen behauptet wird.

86. Paul Cl., 59 Jahre alt, Fabrikarbeiter. Größe: 1,58 m. Asthenisch, aber korpulent. *Struma*. *Sehr schmale, kleine Lidspalten*. Psychisch nicht auffällig.

87. Karl Cl., 56 Jahre alt, Stiftemacher. Größe: 1,62 m. *Struma*. Psychisch nicht auffällig. (Körperlich nicht untersucht.)

88. Elise P., geb. Cl., 52 Jahre alt, Hausfrau. *Großmutter mütterlicherseits des Probanden*. Asthenisch-zartgliedrig, aber korpulent (89 kg). *Struma*. *Pes planus*. Mäßige *klimakterische Beschwerden*. Neurologisch kein sicher krankhafter Befund außer ischiadischen Beschwerden. *Psychisch*: ziemlich starr, unnachgiebig in Familienstreitigkeiten, sonst aber ausgeglichen; intellektuell o. B.

89. Marg. S., geb. Cl., 54 Jahre alt. An sich asthenisch gebaut, früher Gewicht von 118 Pfund, jetzt 150 Pfund. Neurologisch o. B. klagt über *klimakterische Beschwerden*. Lebhaftes Wesen, intellektuell unauffällig; Haushalt auffallend ungeordnet, was unzulänglich mit landwirtschaftlichen Arbeiten begründet wird.

Bei den Urgroßeltern des Kindes ließen sich Besonderheiten nicht ermitteln; erwähnenswert ist, daß der Vater der Großmutter mütterlicherseits (9) eine Struma hatte, desgleichen die Mutter der Großmutter mütterlicherseits (15).

Das Leiden des aus einer arischen Sippe stammenden Geschwisterpaares Gertrud und Kurt K. und sein Verlauf sind durch folgenden Merkmale gekennzeichnet: Trotz angeblich ausgetragener Schwangerschaft bestand in den ersten Lebenswochen noch eine stärkere Behaarung des Rückens, die sich ganz zurückbildete. In den ersten Lebensmonaten zeigten beide Kinder auch bei ärztlicher Untersuchung sonst keine Besonderheiten. Im 3.—4. Lebensmonat stellten sich Nahrungsverweigerung und Erbrechen ein; die bis dahin unauffällige körperliche Gesamtentwicklung verlief verzögert, um dann um das 1. Lebensjahr hinsichtlich Gewicht, Körpergröße und Schädelumfang einen völligen Stillstand, ja sogar späterhin noch hinsichtlich des Körpergewichts einen Rückgang im Sinne eines allgemeinen Marasmus zu zeigen. Der Schädel bleibt mikrocephal. Gleichfalls um den 3. bis 4. Lebensmonat herum kommt es zu einer Entwicklung einer vorwiegend proximalen Parese der unteren Extremitäten mit Beugekontrakturstellung, einer Opistotonushaltung des

Kopfes und anschließend auch zu Lähmungserscheinungen gleichfalls vorwiegend proximalen Typs an den oberen Extremitäten, deren distale Anteile auch den frühkindlichen athetoiden Bewegungscharakter behalten. Schon frühzeitig kommt es infolge der Lähmungserscheinungen zu einer Mißbildung des Thorax (Spitzbrust). Die Entwicklung schwerer extrapyramidaler Paresen mit Versteifungszuständen verläuft allmählich progredient. Unbeschadet dessen kommt es zunächst noch zu einer gewissen Sprachentwicklung, die aber auf einer geringen Stufe stehenbleibt, um — wie bei dem älteren Kinde feststellbar — sich dann wieder ganz zu verlieren. Hören und Sehen sind zunächst anscheinend intakt, bis es bei dem älteren Kinde zum Auftreten einer im Krankheitsbilde unklaren Erblindung, bei dem jüngeren Kinde — gleichfalls nach dem 1. Lebensjahr — zur Erblindung des rechten Auges durch ein Netzhautgliom und links zum Auftreten einer genuinen Opticusatrophie kommt. (Beachtlich ist, daß auch bei dem jüngeren Kinde Kurt K. bei nicht fachärztlicher Untersuchung bezüglich des rechten Auges die Fehldiagnose Katarakt gestellt wurde, welche Diagnose bei Gertrud K. bezüglich beider Augen angenommen wurde.) Das jüngere Kind hat im Alter von 2 Jahren noch ein ausreichendes Hörvermögen, während das ältere etwa im 3. bis 4. Lebensjahr zu ertauben begann. Den Beginn des letalen Endes zeigte bei dem älteren Kinde das Auftreten zentraler Lähmungserscheinungen der Mund-, Kiefer-, Zungen- und Schluckmuskulatur an.

Daran, daß der Prozeß bei beiden Kindern identisch ist, kann angesichts des gleichmäßigen Verlaufs nicht gezweifelt werden. Das Fehlen nachweislicher exogener Momente bei beiden Kindern, das Auftreten innerhalb einer Geschwisterreihe sowie — in Verbindung damit — die Gleichmäßigkeit des Verlaufs der Erkrankungen lassen unserer Meinung nach nur den Rückschluß zu, daß es sich um ein anlagebedingtes Leiden handeln muß, wobei klinisch offengelassen werden muß, ob neben der Hirnerkrankung auch das Rückenmark befallen war. Das Fehlen der Patellar- und Achillessehnenreflexe kann auch Folge der Kontraktur, aber auch eine Folge einer Kleinhirnschädigung sein.

Die *klinische* Diagnose der Fälle stößt im übrigen auf nicht unerhebliche Schwierigkeiten der Zuordnung zu bereits bekannten Krankheitsbildern. In Frage kamen im wesentlichen:

1. Eine infantile Form der diffusen Sklerose (*Leukodystrophia cerebri progressiva hereditaria Bielschowsky*).
2. Eine — diesem Krankheitsbild verwandte — *Pelizäus-Merzbacher*-sche Erkrankung.
3. Eine infantile Form der amaurotischen Idiotie (*Tay-Sachs*) bzw. der *Niemann-Pickschen* Erkrankung.

Wenn hier eine kurze Gegenüberstellung der klinischen Symptomatologie und insbesondere der Verlaufsformen der erwähnten Erkrankungen und unserer Fälle erfolgen soll, so hat diese ihre Berechtigung nicht nur

darin, daß die anatomische Untersuchung des Gehirns der Gertrud K. eine Sonderstellung der Fälle wahrscheinlich macht, sondern auch darin, daß klinisch, so schwer eine Abgrenzung ist, gewisse Besonderheiten vorliegen, die beachtlich sein können.

Am meisten Ähnlichkeit haben die Fälle klinisch zweifellos mit der *infantilen (akuten) Gruppe der diffusen Sklerose*, von der bislang relativ wenig Fälle bekannt sind. Nach *Heubner* ist die diffuse Sklerose durch Beginn im frühesten Lebensalter, die Entwicklung spastischer Paresen der Beine, dann der Arme, das Auftreten von Apathie und Demenz, eine schließlich vorhandene allgemeine Lähmung und das Vorkommen von Dysarthrie und Dysphagie sowie von Neuritis optica gekennzeichnet. Besonders nahe klinische Beziehungen zeigen unsere Fälle zu den von *Krabbe* bei 2mal 2 Geschwistern berichteten Verlaufsformen: Zunächst normale Entwicklung, ziemlich akuter Beginn im 4. bis 6. Lebensmonat mit rasch sich steigender Rigidität des ganzen Körpers (Enthirnungsstarre), Streckkrämpfen und klonischen Krämpfen, zeitweise Nystagmus, Opticusatrophie, Tod gegen Ende des 1. Lebensjahres. Unsere Fälle unterscheiden sich aber klinisch von den Fällen *Krabbes* durch das Auftreten von Beugekontrakturen (statt Streckstarre), das Fehlen sicherer klonisch-tonischer Krämpfe und den Befund eines Netzhautglioms bei Kurt K., sowie durch den ungleich stärker protrahierten Verlauf und das auffallend frühe Auftreten und Vorherrschen eines allgemeinen Marasmus. Die durch *Josephy* gleichfalls zur infantilen Form der Leukodystrophia cerebri progressiva hereditaria Bielschowsky gerechneten Fälle von *van Bogaert* und *W. Scholz* hatten zusammengefaßt folgende klinische Eigentümlichkeiten: Beginn im 2. Lebensjahr, Auftreten einer Monoplegie, Paraplegie und schließlich Quadriplegie, Auftreten von Streckkontrakturen der unteren, Beuge- und Pronationskontrakturen der oberen Extremitäten, tonische Streckkrämpfe, Auftreten epileptischer Anfälle, Schluck- und Lautbildungsstörungen pseudobulbären Typs, Tod 3 Jahre nach Krankheitsbeginn; im anderen Falle Beginn im 3. Lebensjahr, fortschreitende spastische Para- und Quadriplegie gleichfalls pyramidalen Typs, rascher Verfall des Allgemeinzustandes, frühzeitiges Auftreten pseudobulbärer Erscheinungen, Auftreten tonischer *Jackson*-Anfälle, gegen Ende der Krankheit Starresyndrom mit fortgesetzten epileptischen Anfällen und Benommenheit, Tod 2 Jahre nach Krankheitsbeginn. Auch hier liegen wieder klinische Unterschiede vor: in unseren Fällen fehlt die Reflexsteigerung, es fehlen die cerebralen Krampfanfälle der geschilderten Art, es liegen Beugekontrakturen und keine Streckkontrakturen vor, die in den Fällen der genannten Autoren nur im späteren Verlauf und nur gelegentlich vorhandene Optistotonusstellung des Kopfes ist bei den Kindern K. von vornherein ein führendes Symptom, es liegen Seh- und Hörstörungen vor, die in den erwähnten Fällen anscheinend nicht bestanden haben. Die klinische Verlaufsform

ist also bei diesen Fällen eine andere. Noch stärkere klinische Unterschiede liegen gegenüber den Fällen von infantiler (subakuter) diffuser Sklerose vor. Immerhin war aus dem klinischen Befund kein Rückschluß auf eine prinzipiell andersartige anatomische Bedingtheit der klinischen Symptomatologie möglich, so bemerkenswerte Differenzen im Verlauf und Befund auch bestanden. Das bei Kurt K. durch den Ophthalmologen auf Grund des Spiegelbefundes angenommene Netzhautgliom konnte an der klinischen Vermutungsdiagnose einer infantilen Form der diffusen Sklerose um so weniger Zweifel lassen, als einerseits bekannt ist, daß die Differentialdiagnose gegen einen Hirntumor bei der diffusen Sklerose oft erhebliche Schwierigkeiten macht, und andererseits vom ophthalmologischen Standpunkte betont wird, daß „zwar vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkte weitgehende Analogien, in klinischer Hinsicht jedoch eine Kombination von Gliom der Netzhaut und Gliom des Gehirns äußerst selten festgestellt“ worden seien (*Passow*). — Gegenüber der *Pelizäus-Merzbacherschen* Erkrankung, die von *Bielschowsky*, *Josephy* u. a. als eine chronische Form der familiären diffusen Sklerose aufgefaßt wird, ist im Vergleich zu den klinischen Schilderungen dieses Leidens durch *Merzbacher*, *Bostroem*, *Friedmann* und *Scheinker* u. a. aus dem klinischen Befund unserer Fälle das frühzeitige Vorhandensein von Opisthotonus, das Fehlen der als charakteristisch beschriebenen initialen Wackelbewegungen des Kopfes und der Augenzuckungen, das Vorhandensein eines Netzhautglioms, die andersartige Motilitätsstörung und das Fehlen der bei der *Pelizäus-Merzbacherschen* Krankheit wiederholt erwähnten Knochenkrankung bemerkenswert; im übrigen unterscheidet unsere Fälle und die der genannten Erkrankung der Verlauf so sehr wesentlich, wenn das Leiden auch in der gleichen Lebenszeit begann, daß die *Pelizäus-Merzbachersche* Erkrankung differentialdiagnostisch in Wegfall kommen konnte. Auch der erbbiologische Befund ist in diesen Fällen ein wesentlich anderer, als er von uns erhoben werden konnte.

Auch an eine *infantile amaurotische Idiotie* war klinisch zu denken. Gemeinsam ist der Beginn im 3.—4. Lebensmonat und der Maramus, der in unseren Fällen aber schon sehr früh in Erscheinung trat. Es fehlen aber die so sehr charakteristischen Veränderungen des Augenhintergrundes („cherry red spot“). Die Motilitätsstörungen sind wenigstens primär andere, Netzhautgliome sind unseres Wissens bei dieser Erkrankung nicht beschrieben usw. Eine infantile amaurotische Idiotie (*Tay-Sachs*) war deshalb mit guten Gründen klinisch abzulehnen. Dasselbe gilt auch von der *Niemann-Pickschen* Erkrankung, wobei noch zu erwähnen ist, daß Anzeichen einer Splenohepatomegalie fehlten.

Der nach der klinischen Beobachtung des Kindes Kurt K. uns bekanntgewordene *anatomische Nachweis von Verkalkungen im Gehirn des Kindes Gertrud K.* gab Veranlassung, auch mit intrakraniellen Verkalkungen einhergehende Leiden in den Kreis der differentialdiagnostischen Über-

legungen noch mit einzubeziehen. (Bei Kurt K. und ebenso bei den Eltern waren röntgenologisch Verkalkungen nicht nachweisbar.) Die Unterschiede zwischen unseren Fällen und beispielsweise den von *Fritzsche* beschriebenen sind anatomisch-röntgenologisch sowohl wie hinsichtlich des klinischen Verlaufs außerordentlich groß. Ob sich die klinischen Befunde der von *J. Bertrand* und *R. Altschul* histologisch beschriebenen Fälle von Mikrocephalie mit Cystenbildung, Endarteriitis und Kalkinfiltrationen der Arterienmedia und Kalzinose der Hirnrinde (unbeschadet der Frage ihrer anatomischen Zusammengehörigkeit) mit denen unserer Fälle decken, ist aus der uns zugänglichen Beschreibung nicht zu ersehen. Gegenüber der *Parkes-Weber-Dimitrischen* Krankheit (*Schitz, Krabbe*) liegen im Befund und Verlauf (unter anderem fehlende Naevi vasculosi) so erhebliche Unterschiede vor, daß sie klinisch differentialdiagnostisch gleichfalls in Wegfall kommen mußten. Zu bemerken bleibt noch, daß sich für eine primär entzündliche Genese des Leidens klinisch und anamnestisch keine Anhaltspunkte ergeben haben.

Unsere Fälle haben somit klinisch gewisse und, wie wir glauben, bemerkenswerte Besonderheiten im Verlauf und Befund gegenüber wohlbekannten Krankheitsformen, wenn auch gesagt werden muß, daß es heute noch Berechtigung hat, wenn *Merzbacher* auf die besonderen Schwierigkeiten der rein klinischen Zuordnung solcher Fälle besonders stark hinwies. Wenn klinisch bei Kurt K. trotz mancher Atypien die Vermutungsdiagnose einer Zugehörigkeit des Falles zur infantilen Form der *Leukodystrophia cerebri progressiva hereditaria* Bielschowsky gestellt wurde und sich anatomisch so wesentliche Unterschiede gegenüber diesem Leiden ergeben haben, so ist das ein Hinweis für die Notwendigkeit der Vorsicht bei einer rein klinischen Einteilung solcher Fälle, wie sie *Gagel* im Bereich der diffusen Sklerose versucht hat.

Versucht man, sich ein Bild von der *Pathogenese* des Leidens zu machen, so legt bereits die Durchsicht des Schrifttums ähnlicher infantiler Krankheiten den Gedanken an eine *Stoffwechselbedingtheit* auch dieses Leidens nahe. Inwieweit dies für unsere Fälle eine anatomische Stütze finden kann, muß den Ausführungen *Hallervordens* überlassen bleiben. Im klinischen Befund mußte die Tatsache, daß Stoffwechselstörungen (auffallend früh einsetzender Verfall im Sinne einer Pädatrophy) zu den wesentlichsten klinischen Merkmalen der Erkrankung gehörte, besonders in dieser Richtung fahnden lassen, insbesondere auch, was den nunmehr zu besprechenden erbbiologischen Befund angeht.

Gegenüber den Befunden von *Curtius* und *Scholz* bei familiärer diffuser Sklerose kann hier gleich erwähnt werden, daß sich Fälle von spastischer Spinalparalyse in der großen Sippe K. nicht fanden. Als — eventuell auf eine spinale Anlagestörung hinweisende — Besonderheiten sind lediglich ein Fall von Friedreichfuß in der väterlichen Sippe (Schwester des Vaters) und in der mütterlichen Sippe (Schwester des Großvaters)

erwähnenswert; beide zeigten aber keine sonstigen neurologischen Störungen, so daß das Vorkommen spinaler Erkrankungen in der Sippe nicht zweifelsfrei gesichert ist. Von einer sicheren, den Bevölkerungsdurchschnitt überragenden Häufung von Psychosen oder dem Befund einer „famille névropathique“, wie ihn *Curtius* bei familiärer diffuser Sklerose erhob, sind wir bei unserer Sippe auch nicht zu sprechen berechtigt. Dagegen kann der von *van Bogaert* und *W. Scholz* bei der Sippe Ros... (familiäre diffuse Sklerose) erhobene Befund einer strumakranken Tante, einer „eher hypothyreotischen“ Mutter und einer genitalen Entwicklungsstörung eines Vetters der kranken Geschwister schon eher gewisse Parallelen zu unserem Befund aufweisen, so wenig Schlußfolgerungen daraus möglich sind.

Aus unserem Sippenbefund halten wir folgendes für bemerkenswert:

Bei einer *Base des Großvaters* lag ein sehr merkwürdiges Krankheitsbild vor. Die von jeher schwachsinnige, jetzt 48jährige Karoline Schm. (35), bei der auch von jeher schon eine Gesichtsasymmetrie auffallend war, hat in den letzten Jahren in zunehmender Weise einen schweren körperlichen und geistigen Verfall gezeigt. Sie hat nur mehr ein Gewicht von 39 kg; es ist, progredient, zur Entwicklung extrapyramidaler Bewegungsstörungen und außerdem aber auch zur Entwicklung einer schweren Demenz gekommen. Diese Krankheitsentwicklung legt den Gedanken an erbbiologische Zusammenhänge zu dem Leiden der allerdings ziemlich weit entfernt verwandten Kinder nahe; es könnte sich unter Umständen um eine *Spätform des Leidens* handeln. Daß bei ihr röntgenologisch der sichere Nachweis intrakranieller Verkalkungen, die sich anatomisch bei dem älteren Kinde fanden, nicht möglich war, würde um so weniger dagegen sprechen können, als auch bei dem jüngeren der Kinder intrakranielle Verkalkungen röntgenologisch nicht sichtbar waren. Als gesichert kann man natürlich die Vermutung einer Spätform des Leidens nicht ansehen; immerhin ist auch dieser Fall so ungewöhnlich, daß sich der ausgesprochene Verdacht eines solchen Zusammenhanges rechtfertigen läßt.

Auch einige neurologische Besonderheiten sind in der Sippe erwähnenswert, z. B. die unklare Hirnerkrankung des Bruders der Großmutter mütterlicherseits.

Darüber hinaus erscheint uns — im Hinblick auf die erwähnte Frage einer Stoffwechselbedingtheit des Leidens — aus dem Sippenbefund ein auffallend *gehäuft*es Vorkommen von Stoffwechselstörungen wesentlich.

Als solche — bereits ohne die Methoden der inneren Klinik nachweisbare — auf eine Störung der Stoffwechsellage hindeutende Symptome bzw. Erkrankungen sind zu erwähnen: die eine Labilität des Zuckerhaushaltes anzeigende, vorübergehende Zuckerausscheidung der (strumakranken) Mutter nach der ersten Gravidität, die auf eine endokrine Dysfunktion hinweisenden Symptome der ältesten Schwester des Großvaters väterlicherseits (Behaarungsanomalien, Hautveränderungen), der Diabetes, die Gicht, die anscheinend hypophysäre Störung und die endokrine

Fettsucht der jüngeren 4 Schwestern des Großvaters, der juvenile Diabetes eines Kindes einer Cousine des Vaters, die endokrin bedingte Fettsucht einer (strumakranken) Schwester der Mutter, die angeborene Kataraktbildung einer (debilen) Base des Vaters, ganz abgesehen von der starken Häufung von vorwiegend diffusen, teilweise aber auch cystischen Strumen in der gesamten Sippe, vor allem der Sippe der Mutter, die unter Umständen aber durch endemische Verhältnisse erklärbar ist. Beachtlich bleibt auch die leichte Thyreotoxikose der endogen depressiven Großmutter väterlicherseits und die depressiven Erkrankungen ihrer Schwester sowie einer (strumakranken) Cousine der Mutter.

Schließlich verdienen noch Erwähnung die beim Vater des Kindes (und einer seiner Basen) nachzuweisenden *vegetativen Dysfunktionen*, die bei ihm, dem oben erwähnten Bruder seiner Mutter und dem an juvenilen Diabetes erkrankten Kinde einer Cousine nachzuweisende *Mißbildung des Kleinfingers* und die bei ihm und dem schon erwähnten Onkel nachzuweisende *Diastase der Großzehen und 2. Zehen-Symptome*, deren Bedeutung in Zusammenhang mit zentralnervös ausgelösten Krankheitsvorgängen bzw. Konstitutionsbesonderheiten im Schrifttum immer stärker in Erscheinung tritt.

Weniger Bedeutung legen wir dagegen dem Nachweis je einer *schizophrenen Psychose* in der väterlichen und mütterlichen Sippe und dem in ihrer Nähe gehäuftten Auftreten bestimmter *Psychopathieformen* bei, wenn sie auch nicht unerwähnt bleiben sollen.

Weitere Fälle von Mikrocephalie wurden in der großen Sippe nicht festgestellt. Die Häufung endokriner Störungen in der Sippe und das Vorhandensein von Symptomen „degenerativer“ Art — wie angeführt — stellen unseres Erachtens einen Befund dar, den man bei der genetischen Deutung der Geschwistererkrankung nicht außer acht lassen kann, zumal die *idiopathische Gefäßverkalkung (Fahr)*, der sich nach den Ausführungen *Hallervordens* die Erkrankung trotz wesentlicher abweichender Besonderheiten am ehesten angliedern läßt, gleichfalls auf Stoffwechselstörungen zurückgeführt wird. Auf den Sippenbefund hinzuweisen, erschien schon deswegen eine Notwendigkeit, damit für spätere Beobachter des Leidens eine Vergleichsmöglichkeit und mit ihr die Möglichkeit einer besseren Fundierung der Fragen der Genese des seltenen Leidens gegeben ist.

Vom *erbpflegerischen Standpunkte* erscheint im übrigen noch der Hinweis auf folgendes wichtig: den intelligenten, in sozialer Hinsicht sehr tüchtigen Eltern wurde auf ihre Frage, ob sie bei dem Unglück, das ihnen das erste Kind brachte, beim zweiten Kinde dasselbe Leid erwarten könnten, durch mehrere Ärzte der Rat zur Kinderzeugung mit der Begründung gegeben, ein zweiter Fall liege in der Familie nicht vor, und das Leiden des Kindes habe möglicherweise andere (exogene) Ursachen. Das namenlose Leid der kinderlieben Eltern, die in der Entwicklung des daraufhin gezeugten zweiten Kindes in jeder Beziehung den gleichen Verlauf der unheimlichen Erkrankung wie beim ersten Kinde sehen, gibt

Veranlassung, in solchen Fällen ungewöhnlicher Art, falls deren exogene Genese nicht klar auf der Hand liegt, mit dem erwähnten Rat zum wenigsten außerordentlich vorsichtig zu sein. Vielleicht kann der Sippenbefund mit den oben erwähnten Merkmalen in dieser Beziehung auch einmal bedeutungsvoll sein — schon deswegen ist seine ausführliche Wiedergabe angebracht —, was dann sicher wäre, wenn sich unsere Vermutung erbgenetischer Zusammenhänge des Leidens mit den erwähnten Stoffwechselstörungen und „degenerativen“ Merkmalen durch weitere Untersuchungen als zu Recht bestehend erweisen würde. Die Notwendigkeit genauester Sippenuntersuchungen (auch unter Beachtung von sog. „Mikrosymptomen“) versteht sich in solchen Fällen nach dem vorher Gesagten von selbst, sowohl was die angeführten wissenschaftlichen Fragestellungen als die praktisch eugenische Handhabung angeht.

B. Anatomischer Teil.

Von J. Hallervorden.

Das Gehirn¹ der Gertrud K. (Fall I) wiegt 345 g, ist 12 cm lang und 9 cm breit. Die weichen Häute sind an der Basis gleichmäßig und an der Konvexität fleckweise weißlich verdickt. An der Konvexität finden sich im Stirnhirn rechts neben der Mittellinie am Fuß der 2. Stirnwindung, ferner links mitten im Parietalhirn und an der linken Hinterhauptsgegend fingerkuppengroße Eindellungen ohne Narbenbildungen, die offenbar von

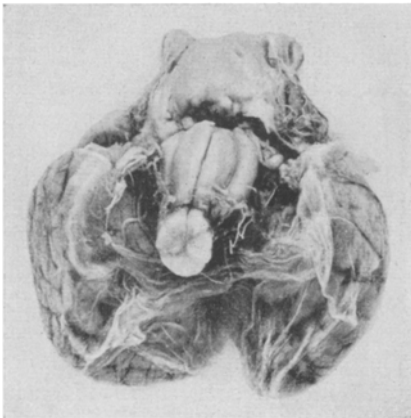


Abb. 14. Kleinhirn.

Cysten in den weichen Häuten herrühren. Die Gefäße an der Basis sind zart und dünn, ebenfalls an der Konvexität; nirgends ist eine Gefäßvermehrung festzustellen. Die Furchen und Windungen zeigen einen normalen Verlauf, keinerlei Narben- oder Herdbildungen. Das Kleinhirn besitzt eine stark erweiterte Cisterna cerebello-medullaris, die den Eindruck einer großen Cyste macht (Abb. 14). Die beiden Kleinhirnhemisphären sind infolgedessen schmal und flach. Das Gehirn war horizontal durchschnitten; es zeigt eine starke

gleichmäßige *Erweiterung der Ventrikel*, besonders der Hinterhörner. Die *Marks substanz* ist in den hinteren Teilen bis auf einen dünnen Streifen an der Ventrikelwand *verschmälert*, so daß das Relief der Hirnwindungen am Boden des Ventrikels zu sehen ist. Am Stirnhirn dagegen ist weit

¹ Hypophyse und Epiphyse waren nicht vorhanden.

mehr Marksubstanz erhalten, welche auf der Schnittfläche durch graue Flecken und Streifen unregelmäßig gezeichnet ist. An den Stammganglien sind keine Veränderungen sichtbar (Abb. 15).

Zur besseren Bearbeitung wurden trotz der horizontalen Durchtrennung Frontalschnitte angefertigt und je ein Schnitt aus Stirnhirn, Beginn und Mitte der Stammganglien und Parieto-Occipitalgegend eingebettet und im ganzen geschnitten.

Auf den Schnitten aus allen diesen Gebieten sieht man schon mit bloßem Auge in der Marksubstanz unregelmäßige kleinere und größere aufgehellte *Flecken*, die unscharf begrenzt sind. Sie sind nahezu vollständig entmarkt; dazwischen ist die Marksubstanz überall unversehrt (Abb. 16). Diese Flecken finden sich nur im Marklager und in den Markstrahlen, dagegen niemals in der Hirnrinde. Im Zellpräparat sind an ihrer Stelle die Gliakerne stark vermehrt, so daß sie im *Nissl*-Bild als dunkle Stellen hervortreten. Die Gliazellen sind klein und dunkel gefärbt, progressive Formen fehlen, Fettabbau ist nirgends mehr zu beobachten. Im Kleinhirnmarg, in Brücke und Medulla oblongata sind solche Entmarkungsflecke nicht vorhanden.

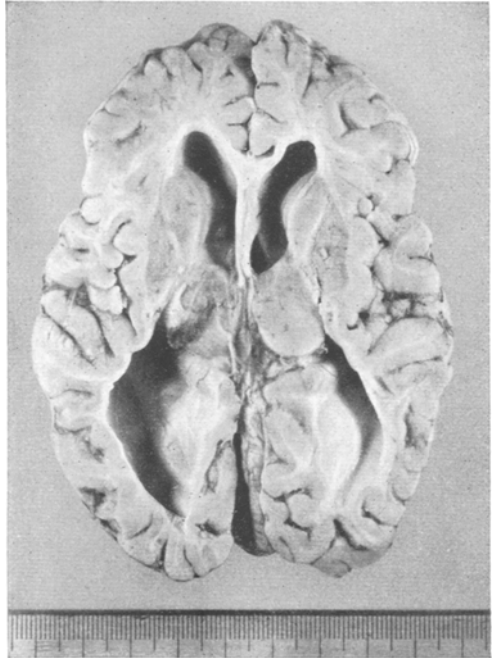


Abb. 15. Großhirn. Horizontalschnitt.

In der Hirnrinde fällt durchweg eine Verbreiterung der 1. Schicht auf, im übrigen ist die Architektur überall gut erhalten. Es finden sich diffuse Zellausfälle besonders in der 3. Schicht, aber auch in anderen Schichten in mäßigem Grade.

Die Gliazellen bieten nichts Besonderes, nirgends finden sich entzündliche Infiltrate. Die Gefäße sind im allgemeinen etwas verdickt, an einzelnen Stellen sind leichte Wucherungen der Intima zu erkennen, Kalk-einlagerungen in die Wandschicht größerer Arterien findet man in den Gebieten mit gehäuften Ablagerungen, wie in den Stammganglien, außerhalb solcher Bezirke, aber nur vereinzelt, z. B. in der Pia. Eine Gefäßvermehrung besteht nicht; die meisten Gefäße sind stark mit Blut gefüllt. Die verdickten weichen Häute enthalten reichlich Bindegewebsfibrillen.

Im ganzen Gehirn finden sich kleine schollenförmige *Kalkkonkremente* in eigenartiger Lokalisation sowohl in der Rinde wie auch in den Stammganglien und Kleinhirn.

Auf einem Frontalschnitt durch das Stirnhirn, unmittelbar vor Beginn des Seitenventrikels, liegen diese Kalkkonkremente in der Hirnrinde, aber nur in den Tälern der Windungen an der Konvexität, dagegen nicht



Abb. 16. Aus einem Frontalschnitt durch den Stirnpol. Färbung nach *Heidenhain*. Vergr. 5mal. — Entmarkungsflecken.

in den Windungen an der Mittellinie. Die Kalkkonkremente sind an den bezeichneten Stellen über die ganze Rinde locker ausgestreut, reichen aber noch ein Stück in die Marksubstanz hinein, gleichmäßig über die Marksubstanz verteilt und völlig unabhängig von den Entmarkungsflecken. Im *Nissl*-Bild sind sie zum Teil matthellblau, zum Teil tief dunkelviolettfärbt, im *Heidenhain*-Präparat meist schwarz, dagegen wechselt die Farbe wieder bei der *van Gieson*-Färbung von Schwarz bis Hellrot. Sie liegen manchmal an Capillaren, aber meist frei im Gewebe in Form von Kugeln und kleinen Spießen, die zu bizarren Formen zusammengesintert sind (Abb. 17).

Die Ganglienzellen liegen unversehrt dazwischen, auch die Gliazellen verhalten sich diesen Gebilden gegenüber durchaus reaktionslos. In dieser Lokalisation — nämlich in den Tälern der Windungen an der Konvexität — sind diese Kalkkonkremente auch in den folgenden Schnitten bis zum Parietalhirn anzutreffen, auch wieder in das Mark hineinreichend; der Schläfenlappen ist verschont geblieben.

In den Stammganglien sind die Kalkkonkremente besonders dicht gelagert, und zwar im *Putamen* in seinem oralen Anteil von der Capsula externa bis an die Capsula interna heran, während der Nucleus caudatus

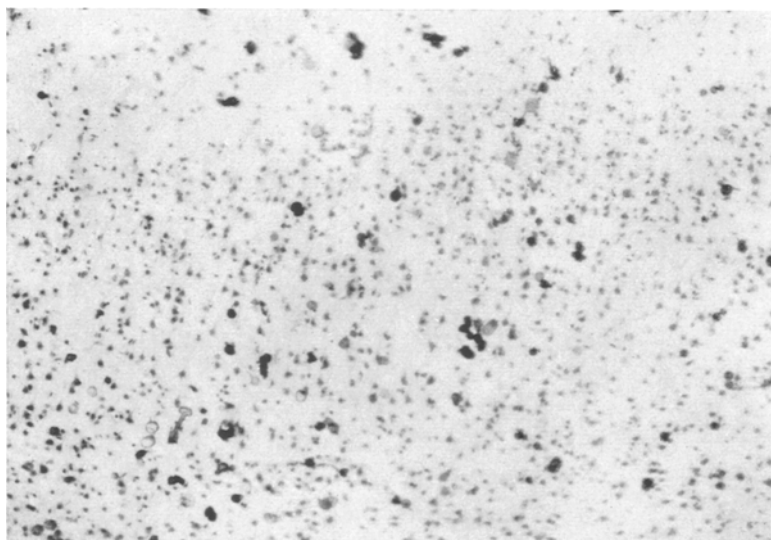


Abb. 17. Stirnhirnrinde. Thionin. Vergr. 100mal. Kalkkonkremente (zum Teil dunkelviolett gefärbt) liegen vorwiegend frei im Gewebe.

freibleibt. Weiter caudal dagegen reichen die Kalkkonkremente über die Grenzen in den *Globus pallidus*, in welchem sie allerdings weniger dicht liegen und außerdem über die innere Kapsel bis in die benachbarten Kerne des *Thalamus* hinein, wobei die an der Ventrikelwand gelegenen Teile wieder freibleiben (Abb. 18). Der Zellbestand des Putamens wird dadurch nicht wesentlich in Mitleidenschaft gezogen. Im Pallidum ist neben den Konkrementen eine bemerkenswerte Vermehrung des physiologischen Pigments der Glia festzustellen, aber wesentliche Ausfälle an Ganglienzellen sind nicht zu verzeichnen. Die vegetativen Zentren des Hypothalamus sind o. B.

Die Subst. nigra des *Mittelhirns* ist völlig unversehrt. Vom roten Kern konnte infolge einer Zerreißung des Mittelhirns bei der Fixierung nur ein tangentialer Anschnitt erhalten werden, so daß sich das Zellbild nicht beurteilen läßt.

Im *Kleinhirn* finden sich Kalkkonkremente fast nur in der Molekularschicht, und zwar hauptsächlich in denjenigen Läppchen, die unmittelbar der Marksubstanz anliegen; in den peripheren Teilen fehlen sie gänzlich (Abb. 19). In der Molekularschicht scheinen sich die Kalkkörperchen, abgesehen von einzelnen Capillaren, hauptsächlich an den Ausläufern der *Purkinje*-Zellen niederzuschlagen; gelegentlich sind auch die *Purkinje*-Zellen selbst mitsamt ihren Ausläufern verkalkt (Abb. 20).

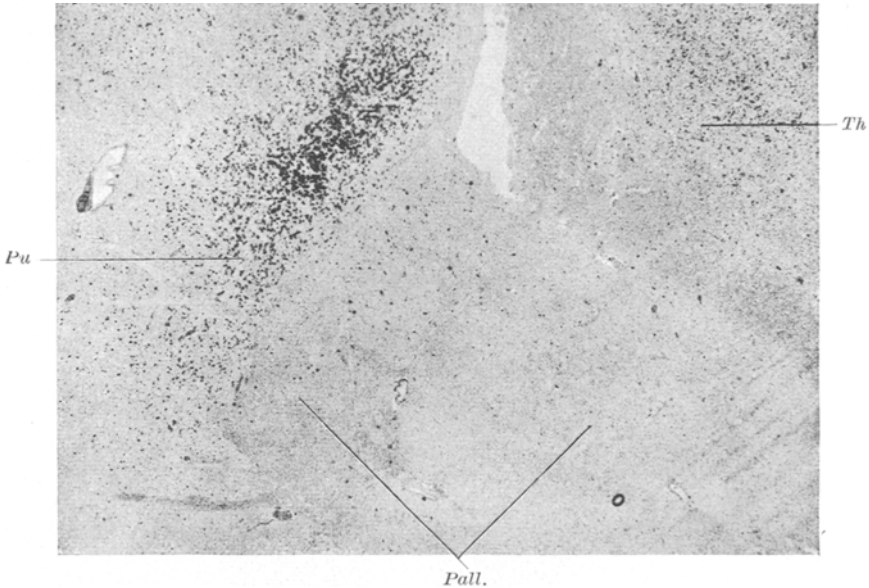


Abb. 18. Stammganglien. Häm.-Eosin. Vergr. 10mal. Kalkkonkremente in dichter Aussaat im Putamen (*Pu*), besonders an der Grenze zum Pallidum (*Pall.*); weit lockerer im Pallidum und in den äußeren Thalamuskernen (*Th*). (Oben ein Einriß im Präparat).

Die Marksubstanz des Kleinhirns ist stark verschmälert und ist reich an kleinen dunklen Gliakernen. Der Nucleus dentatus ist vollkommen erhalten und völlig frei von Kalkkonkrementen. Die Körnerschicht ist offenbar etwas gelichtet, die *Purkinje*-Zellen sind im wesentlichen erhalten. Im ganzen sind die Läppchen schmäler und dürtiger ausgebildet als normal.

Die Nervenzellen in der *Brücke* und in der *Medulla oblongata* sind unversehrt. Die Pyramidenbahnen sind gelichtet, Kalkkonkremente finden sich hier nirgends.

Eine Ependymitis granularis besteht nicht, doch befindet sich das Ependym der Ventrikel in einem Reizzustand, wie verschiedene progressive Gliiformen an der Ventrikelwand erkennen lassen.

Zwei auffällige, anscheinend voneinander unabhängige Befunde beherrschen das Bild: die *Entmarkungsflecke in der Marksubstanz des Großhirns* und die *Kalkablagerungen*.

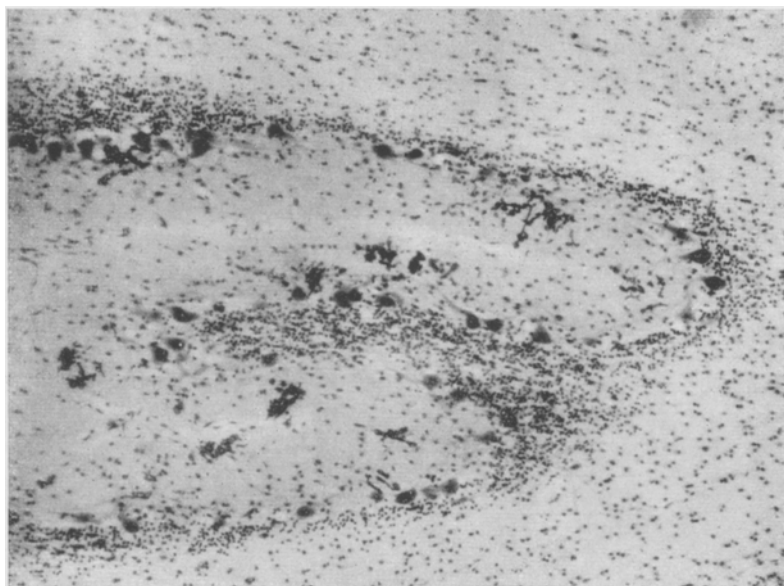


Abb. 19. Kleinhirnwindungen in unmittelbarer Nachbarschaft des Marklagers. Thionin. Vergr. 100mal. — Kalkkörper in der Molekularschicht, vornehmlich an den Dendriten der *Purkinje*-Zellen; Verschmälerung der Windungen, Auflockerung und Rarefizierung der Körner.

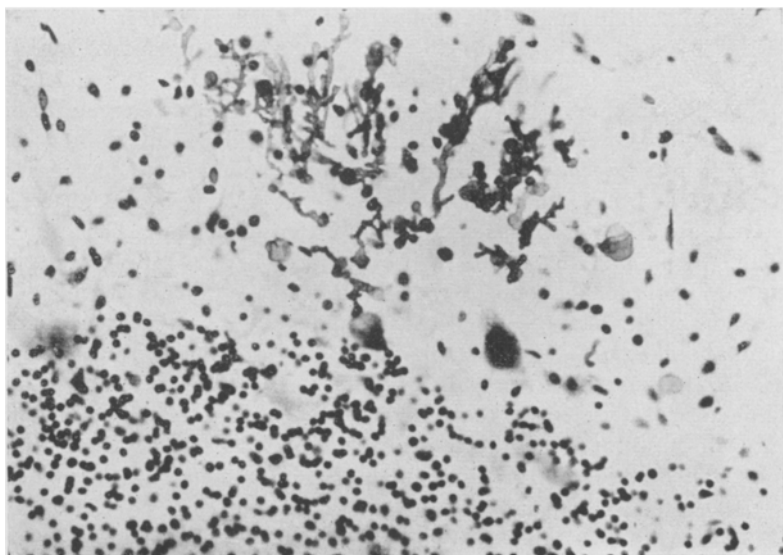


Abb. 20. Verkalkte *Purkinje*-Zelle mit ihren ebenfalls verkalkten Dendriten. Thionin. Vergr. 200mal.

Die Entmarkungsflecke sind nach ihrer Art und Ausbreitung zweifellos als gefäßbedingte *Verödungsherde* aufzufassen. Die beschriebenen geringfügigen Veränderungen der Gefäße, die nirgends zu nachweislichen Verschlüssen geführt haben, können nicht die Ursache davon sein. Es handelt sich um längst ausgeheilte *alte Narben*, nirgends sind Anzeichen einer frischen Gliareaktion oder noch irgendwelche Reste von Abbauerscheinungen vorhanden. Infolgedessen sind Rückschlüsse auf die Entstehung dieser Herde nur aus ihrer Form und Lage möglich; so könnte es sich um kleine unvollständige Erweichungen nach Embolie, wie z. B. bei Endokarditis, oder venöse Thromben bei einer entzündlichen Erkrankung oder um Blutungen gehandelt haben, aber dann bleibt immer noch merkwürdig, daß sie nicht auch in der Hirnrinde vorkommen. Trotzdem drängt sich der Gedanke an eine *entzündliche Erkrankung* im frühesten Kindesalter auf, wenn man die *starke Verdickung der Meningen und die Reizerscheinungen am Ependym* in Betracht zieht. Die Gefäßveränderung, nämlich die leichte Verdickung und Endarteritis, können sehr wohl die Folge einer entzündlichen Erkrankung sein, jedenfalls kommt eine primäre Erkrankung der Gefäße, wie etwa eine luische, nicht in Frage.

Die Beschränkung der Herde auf das Mark ist aber charakteristisch für jene Erweichungen und Narbenbildungen, die bei Geburtsschäden oder frühkindlichen Erkrankungen durch Thrombosen oder Stauungen im Gebiet der Vena magna Galeni auftreten, weil diese das Abflußgebiet für das Marklager darstellt. Allerdings ist auch da wieder eine Einschränkung notwendig, denn diese Erweichungen pflegen viel größere und zusammenhängendere Narben zu hinterlassen, so daß fast das ganze Marklager bis an die U-Fasern in eine Narbe aufgegangen ist. Dies Bild erinnert trotz der Schmalheit der Narben äußerlich an die diffuse Sklerose, so daß *Marie* und *Foix* solche Fälle, die immer stationär bleiben, irrtümlicherweise als eine besondere Form dieser Krankheit aufgefaßt und als „*Sclérose diffuse centrolobaire à tendance symétrique*“ beschrieben haben. Wegen der geringen Größe der Herde bei unserer Beobachtung bestehen aber Bedenken, sie mit dieser Form der Marknarben gleichzustellen. Ihre Entstehung muß also ungeklärt bleiben, so wenig befriedigend dieses Ergebnis auch ist. Klinisch freilich kommt die Summe dieser Verödungsherde mit ihren größtenteils geschädigten Achsenzyklindern einem ausgedehnten Markausfall gleich, so daß die *differentialdiagnostische Erwägung einer diffusen Sklerose* darin eine gute Begründung findet.

Die *Kalkkonkremente*. Um die Besonderheit dieser Ablagerungen zu verstehen, muß man sich daran erinnern, daß im Gehirn unter pathologischen Verhältnissen Kalkkonkremente¹ vorkommen:

¹ Dabei ist zu bemerken, daß sich Kalksalze nicht frei im Gewebe ausscheiden, sondern in einem organischen, offenbar eiweißhaltigen Substrat niederschlagen, welches nach Herauslösen des Kalkes mit Säuren zurückbleibt und die gleichen färberischen Reaktionen gibt, wie sie dem Kalk zugeschrieben werden. Diese Substanz [„Pseudokalk“ (*Spatz*)] ist oft allein vorhanden, oder durchtränkt sich nachträglich mit Kalksalzen; normalerweise findet man sie im Globus pallidus.

1. In alten Narben und nekrotischem Gewebe sowie bei Lymphstauungen (in der Nähe von Tumoren).
2. Bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit.
3. Bei der „idiopathischen nichtarteriosklerotischen Gefäßverkalkung“ (*Fahr*).

Zu 1. Abgestorbene Nervenzellen, Körnchenzellen oder andere Gewebeelemente in den Narben sind hier nicht mit Kalksalzen imprägniert, wie man dies häufig in alten Erweichungen gerade bei Kindern findet. Die Kalkkonkremente sind hier auch nicht an das Narbengewebe gebunden, sondern ganz unabhängig davon über gesunde und vernarbte Gebiete ausgestreut. Die seltene, hier vorkommende Imprägnierung der *Purkinje*-Zellen und ihrer Dendriten liegt außerhalb der Narben und stellt eine Besonderheit dar.

Zu 2. Bei der *Sturge-Weberschen* Krankheit sind Kalkablagerungen in der Rinde vorhanden und auch da nur unmittelbar unter angiomatösen Bildungen der weichen Häute, mit denen sie in einem gewissen Zusammenhang stehen. Die Form und die Ausstreuung der Kalkablagerung ist in unserem Falle der *Sturge-Weberschen* Krankheit nicht unähnlich; dort bilden sie ebenso wie hier eigentümliche Spieße und Keulen. Dagegen paßt es nicht in dieses Bild, daß sich die Kalkablagerungen auch in die Marksubstanz und sogar in die Stammganglien erstrecken und daß sie in den oberen Rindenschichten sehr viel weniger dicht liegen als in den unteren. Vor allen Dingen fehlen hier die Gefäßkonvolute, welche das Wesen der *Sturge-Weberschen* Krankheit ausmachen.

Zu 3. Bei der „idiopathischen Gefäßverkalkung“ (*Fahr*) treten zuerst im Adventitialraum der Gefäße — seltener in der Gefäßwand selbst — freie Kalkkonkremente in Form von kleinsten kokkenförmigen Körnern auf. Diese sintern allmählich zusammen, können das ganze Gefäßrohr einschließen und endlich auch die Wand durchsetzen; durch weiteres Zusammenbacken können sie so bis zu beträchtlichen Steinen anwachsen. Dieser Vorgang verläuft progressiv und stellt ein eigenes Krankheitsbild dar (*Volland*). (Hierhin gehört z. B. die oben erwähnte Beobachtung von *Fritzsche* an drei Geschwistern).

Dabei bilden gewöhnlich die Stammganglien das Zentrum der schwersten Verkalkung. Von da aus reicht der Verkalkungsbezirk meist in die Marksubstanz und bis in die Rinde der Windungstäler, soweit diese tief in das Mark einschneiden. Gleichzeitig besteht ein ebensolches Verkalkungszentrum im Nucleus dentatus mit dem Mark des Kleinhirns und den anliegenden Läppchen. Wahrscheinlich liegt diesen Veränderungen eine Stoffwechselstörung zugrunde, deren Ursache uns noch unbekannt ist.

Mit diesem Krankheitsbild hat unsere Beobachtung eine unverkennbare Ähnlichkeit: die Ansammlung der Kalkkonkremente in Stammganglien und Hirnrinde sowie außerdem im Kleinhirn. Zwar ist in diesem

nur die Rinde statt des Markes betroffen und im Großhirn die Kalkkonkremente mehr verstreut, als sonst üblich, aber diese Differenzen treten hinter den gemeinsamen Zügen zurück, so daß man wohl *dieses Krankheitsbild der idiopathischen Gefäßverkalkung anreihen darf*. Das Besondere unserer Beobachtung liegt aber in der *Kombination dieses Leidens mit den Verödungsherden im Mark*. Ob dies ein zufälliges Zusammentreffen ist, oder ob es eine übergeordnete Ursache für die beiden so verschiedenartigen Befunde gibt, muß dahingestellt bleiben. Solange wir die Entstehung nicht kennen, so lange müssen wir uns mit dieser Zuordnung begnügen.

Jedenfalls steht unsere Beobachtung der idiopathischen Gefäßverkalkung weit näher als ein Fall von *Slauck* und *Spatz*¹. Diese beschrieben ein 2 Jahre alt gewordenen Kind mit epileptischen Anfällen und Starre, dessen beide Geschwister unter denselben Erscheinungen starben. „Unter dem Ependym der Seitenventrikel lagen oberflächliche, vielfach mit dem Ventrikel in Verbindung stehende Höhlen, die mit Konkrementmassen angefüllt waren, am Vorder-, Hinter- und Unterhorn umgaben sie den Ventrikel allseits, unter dem Balken fanden sie sich symmetrisch an einer Stelle am Dorsalrand des Nucleus caudatus von oral nach caudal verlaufend. Die Konkrementmasse war zum Teil amorph, zum Teil konnte man petrifizierte Nervenfasern und Pigmentansammlungen identifizieren.“ Die Autoren weisen auf die ähnlich lokalisierten Geburtsschädigungen hin, wie sie vorher erwähnt wurden, doch ließ sich dafür kein Anhaltspunkt finden, denn die Geburt war leicht, außerdem begann das Leiden erst, nachdem eine normale Entwicklung eingesetzt hatte. Hier steht die Verkalkung — im Gegensatz zu unserer Beobachtung — in engster Beziehung zu den Narben; sie betrifft vorwiegend die abgestorbenen Gewebelemente und hat keinen Zusammenhang mit den Gefäßen, sie würde also morphologisch zu der zuerst genannten Form von Kalkablagerungen im Gehirn zu rechnen sein. Außerdem ist die Lokalisation eine andere. Die Konkremeente beschränken sich auf eine schmale, subventrikulär gelegene Zone und greifen nicht auf das Marklager über.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß unsere Beobachtung sich am ehesten der Gruppe der „*idiopathischen Gefäßverkalkung*“ (*Fahr*) angliedern läßt. Doch gehören die zahlreichen Verödungsherde im Marklager des Großhirns nicht zu diesem Krankheitsbilde.

Die *Verödungsherde* sind ihrem histologischen Bilde nach sämtlich längst vernarbt; wahrscheinlich sind sie alle ziemlich gleichzeitig entstanden, und zwar in einer frühen Zeit. Eine Geburtsschädigung kommt nach der Vorgeschichte ursächlich wohl kaum in Betracht, aber es ist wohl möglich, daß die in den ersten Lebensmonaten beschriebene Erkrankung damit zusammenhängt. Irgendwelche charakteristischen Lokalsymptome wurden nicht beobachtet, nur allgemeine Zeichen einer cere-

¹ Herrn Prof. *Spatz* bin ich für die Überlassung der Präparate dankbar.

bralen Reizung, wie Erbrechen, Krämpfe usw. Vor allem aber zeigt das Zurückbleiben des Schädels an, daß das Wachstum des Gehirns eine Hemmung erlitten haben muß — dies wäre durch die multiplen Erweichungsherde im Mark auch erklärbar. Im übrigen muß freilich festgestellt werden, daß die Mikrocephalie keineswegs als regelmäßige Folge von multiplen Erweichungsherden im Mark im frühkindlichen Alter gelten kann. Zu ihrer Entstehung sind wohl noch besondere, nicht genauer bekannte und auch in unseren Fällen nicht aufklärbare Faktoren notwendig. Jedenfalls ist die Mikrocephalie ein auffälliges Merkmal unserer Fälle. Durch Ausheilung und Vernarbung der Herde mußte der Prozeß zum Stillstand gekommen sein. Im klinischen Bild ist das aber nicht erkennbar, denn da setzte bereits jener andere Krankheitsvorgang ein. Die idiopathische Gefäßverkalkung ist ein langsam fortschreitendes Leiden, welches häufig mit einer *zunehmenden Versteifung* einhergeht. Diese erklärt sich aus der Beeinträchtigung der Funktion der *Stammganglien*; auf welchen Teil besonders diese Ausfallserscheinungen zu beziehen sind, ist nicht eindeutig anzugeben, da Putamen, Pallidum und Thalamus verschieden stark betroffen sind und sich die Funktionstüchtigkeit des zwischen den Konkrementen erhalten gebliebenen nervösen Parenchyms kaum beurteilen läßt. Die gleichzeitige Schädigung der Gehirnrinde und des Kleinhirns kommt erschwerend hinzu. Jedenfalls findet der klinische Verlauf in dem anatomischen Befund eine hinreichende Erklärung, wenn auch die Grundlagen und Zusammenhänge der Veränderungen nicht restlos aufgedeckt werden konnten.

Schrifttum.

- Bertrand, J. u. R. Altschul: *Revue neur.* **34** (1927). Ref. Zbl. Neur. **48** (1927). — van Bogaert u. W. Scholz: *Z. Neur.* **141** (1932). — Bostroem, A.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **100** (1927). — Curtius, F.: *Z. Neur.* **126** (1930). — Friedmann, R. u. J. Scheinker: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **127** (1932). — Fritzsche, R.: *Schweiz. Arch. Neur.* **35** (1935). — Gagel: *Z. Neur.* **109** (1927). — Guttmann, E.: *Zbl. Neur.* **41** (1925). — Hallervorden: *Med. Klin.* **1937 I**, 37. — *Zbl. Neur.* **64**, 730 (1932). — Josephy, H.: in *Handbuch der Neurologie*, herausgeg. von O. Bumke u. O. Foerster, Bd. 16. Berlin: Julius Springer 1936 (s. dort auch weitere Schrifttumsangaben). — Krabbe, Kn.: *Brain* **39** (1916). — *Z. Neur.* **20** (1913). — *Arch. Neur.* **32** (1934). Ref. Zbl. Neur. **75** (1935). — Passow, A.: in *Handbuch der Neurologie*, herausgeg. von O. Bumke u. O. Foerster, Bd. 16. Berlin: Julius Springer 1936. — Schütz, E.: *Norsk Mag. Laegevidensk.* **96**. Ref. Zbl. Hautkrkh. **52** (1936). — Slavik u. Spatz: *Zbl. Neur.* **31**, 400 (1922). — Volland: *Arch. f. Psychiatr.* **111**, 6 (1940).